

TREBALL FI DE GRAU

Grau en Enginyeria Química

**TRANSICIÓ VÍTRIA I DINÀMICA DE RELAXACIÓ DEL
ANSIOLÍTIC NORDIAZEPAM EN MATRIU POLIMÈRICA**



Memòria i Annexos

Autor:	Meritxell Mitjana
Director:	Roberto Macovez
Co-Director:	Sofia Valenti
Convocatòria:	Juny 2018

Resum

La majoria dels fàrmacs que es poden trobar en el mercat estan generats per dos grups de substàncies diferents: l'excipient i el principi actiu. El més important d'aquests components és el principi actiu i és el que s'encarrega de l'acció farmacològica del medicament. L'altre grup de substàncies, l'excipient, és un component auxiliar que aporta l'estabilitat al principi actiu i també assegura una acció eficaç i segura sobre el receptor.

En aquest projecte s'ha realitzat l'estudi de la transició vítria i dinàmica de relaxació de l'antidepressiu Nordiazepam en un polímer comercial biocompatible i biodegradable: l'àcid polilàctic (PLA). Utilitzant la calorimetria diferencial d'escombratge i l'espectroscòpia dielèctrica (DSC), s'ha estudiat l'efecte del compost actiu a la dinàmica de relaxació de la macromolècula del polímer i la seva temperatura de transició vítria. S'ha observat que hi ha una mescla homogènia, una única T_g , de fins a una concentració del 40-60% del compost farmacèutic. A partir de concentracions més elevades de fàrmac es pot observar dues T_g : una deguda al polímer i l'altre causada pel compost farmacèutic, que demostra una clara indicació de separació de fases. Finalment, gràcies a la tècnica d'espectroscòpia dielèctrica de banda ampla (BDS) s'ha estudiat la dinàmica molecular i macromolecular de les mostres. S'ha observat l'obtenció de mostres amorfes sense dispersió de fase a una proporció de 20%Nordiazepam-80%PLA.

Resumen

La mayoría de los fármacos que se encuentran en el mercado están generados por dos grupos de sustancias diferentes: el excipiente y el principio activo. La más importante de estas sustancias es el principio activo que a su vez es el que se encarga de la acción farmacológica del medicamento. El otro grupo de sustancias, el excipiente, es un componente auxiliar que aporta la estabilidad al principio activo y también asegura una acción eficaz y segura sobre el receptor.

En este proyecto se ha realizado el estudio de la transición vítrea y dinámica de relajación del antidepresivo Nordiazepam en un polímero comercial biocompatible y biodegradable: el ácido poliláctico (PLA). Utilizando la calorimetría diferencial de barrido (DSC) se ha estudiado el efecto del compuesto a la dinámica de relajación de la macromolécula del polímero y su temperatura vítrea. Se ha observado que hay una mezcla homogénea, una única T_g de hasta una concentración del 40-60%. A partir de concentraciones mayores de fármaco se pueden observar dos T_g : una debido al polímero y la otra a causa del compuesto farmacéutico, lo que demuestra una clara indicación de separación de fase. Finalmente, gracias a la técnica de espectroscopia dieléctrica de banda ancha (BDS) se ha estudiado la dinámica molecular y macromolecular de las muestras. Se ha observado la obtención de muestras amorfas sin dispersión de fase a una proporción de 20%NOR-80%PL(L-D).

Abstract

Most drugs that can be found on the market are created by two different groups of substances: the excipient and the active ingredient. The most important one is the active ingredient, which at the same time is the one that oversees the pharmacological action. The other group of substances, the excipient, is the auxiliary component which provides stability to the active ingredient and also ensures the efficiency and safety of the action on the receiver.

In this project, a study has been conducted on the glass transition and the dynamic relaxation of the antidepressant Nordiazepam in a commercial, biocompatible and biodegradable polymer: the polylactic acid (PLA). Using Differential Scanning Calorimetry (DSC), it has been studied the effect of the active ingredient in the dynamic relaxation of the macromolecule of the polymer and its glass transition temperature. It is noticeable that there is homogeneity mix -just one T_g - until 40-60% of concentration of the pharmaceutical compound. From this concentration has been observed two T_g : one due the polymer, and the other one due to the pharmaceutical compound, which demonstrate the phase separation. Finally, thanks to the Dielectric spectroscopy, it has been studied the molecular and macromolecular dynamic of the mixtures. As a result, it has been noticed an obtaintion of amorphous mixtures without dispersion phase in a 20%Nordiazepam-80%PL(L-D)A proportion.



Agraïments

Primer de tot vull agrair a la Sofia la seva ajuda en tot el projecte, les seves ganes d'ensenyar i, sobre tot, la seva paciència, mil gràcies.

També al meu tutor Roberto, per obrir-me les portes del departament i guiar-me en el projecte.

Per últim, a la meva família i amics per tots els ànims en aquesta última etapa de la meva carrera.





Glossari

PLA	Ácid polilàctic
PLLA	Ácid poli-L-Làctic
PL(L,D)A	Ácid poli-L-D-làctic
NOR	Nordiazepam
T_g	Temperatura de transició vítria [°C] o [K]
T_c	Temperatura de cristal·lització [°C] o [K]
T_m	Temperatura de fusió [°C] o [K]
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
BDS	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
TGA	<i>Thermogravimetric analysis</i>
SEM	Microscopi electrònic de rastreig
C₀	Capacitància en el buit
ε₀	Permitivitat en el buit
ε_r	Permitivitat relativa
ε_r[*]	Permitivitat relativa complexa
ε_r[']	Part real de la permitivitat (constant dielèctrica)
ε_r^{''}	Part imaginària de la permitivitat(pèrdua dielèctrica)
Δε	<i>Strength</i>
τ	Temps de relaxació [s]
HN	Equació de <i>Havriliak-Negami</i>
VFT	Equació de <i>Vogel-Fücher-Tamman</i>
P	Polarització [C/m ²]
χ	Susceptibilitat elèctrica

E	Camp elèctric[N/C]
D	Desplaçament elèctric[C/m2]

Índex

RESUM	I
RESUMEN	II
ABSTRACT	III
AGRAÏMENTS	V
GLOSSARI	VII
1. PREFACI	1
2. INTRODUCCIÓ	3
3. L'ESTAT AMORF	5
3.1. Introducció	5
3.1.1. Els vidres	6
3.2. Nordiazepam	10
3.3. Àcid polilàctic	10
4. TÈCNIQUES EXPERIMENTALS	12
4.1. Espectroscòpia dielèctrica	12
4.1.1. Introducció a la polarització	12
4.1.2. Polarització amb un camp variable amb funció del temps	14
4.1.3. Temps de relaxació amb la temperatura	20
4.1.4. Tipus de relaxacions	22
4.1.5. Resposta dielèctrica	23
4.1.6. Mesures dielèctriques	25
4.1.7. Ajust dades experimentals	27
4.2. Differential Scanning Calorimetry (DSC)	30
4.3. Thermogravimetric analysis (TGA)	32
4.4. Preparació de les mostres	33
5. RESULTATS	34
5.1. Resultats TGA	34
5.2. Resultats Tècnica Diferential Scanning Calorimetry (DSC)	35
5.2.1. Substàncies pures	35
5.2.2. Mostres amb PLLA	37
5.2.3. Mostres amb PL(L-D)A	42

5.3.	Resultats de la tècnica d'espectroscòpia dielèctrica	45
5.4.	Estudi del estat amorf de les mostres	53
5.5.	Morfologia: SEM	54
5.6.	Discussió dels resultats	55
6.	ANÀLISI DE L'IMPACTE AMBIENTAL	58
7.	CONCLUSIONS	61
8.	PRESSUPOST	63
8.1.	Cost Material.....	63
8.2.	Cost de les mostres.....	64
8.3.	Cost Productes utilitzats	65
8.4.	Cost subcontractació	65
8.5.	Cost dels serveis generals utilitzats	66
8.6.	Cost de recursos humans	66
8.7.	Despreses totals.....	67
BIBLIOGRAFIA		69
ANNEX		71
	Fitxes de seguretat	71

1. Prefaci

Quan vaig veure el tema d'estudi de la dinàmica i l'estabilització de compostos farmacèutics amorfs mitjançant excipients polimèrics en les llistes de propostes de TFG, vaig decidir contactar amb aquest grup de recerca, el Group of Characterization of Materials (GCM), ja que sempre he volgut entrar dins del món farmacèutic, i aquesta n'era una oportunitat per iniciar el meu camí en aquest sector.



2. Introducció

Els medicaments consisteixen en un fàrmac (principi actiu) i en substàncies auxiliars (excipients) que permeten formular el medicament en la forma que s'administra al pacient. En la majoria de casos, el fàrmac és una molècula orgànica relativament petita, en canvi l'excipient pot ser un biopolímer, una macromolècula (biocompatible) d'una mida bastant més gran que el fàrmac.

La finalitat d'aquest projecte de fi de grau és realitzar un estudi experimental sobre la dinàmica de relaxació molecular i macromolecular i, a la mateixa vegada, de les propietats termodinàmiques (així com la temperatura de transició vítria), de dispersions sòlides amorfes asimètriques obtingudes barrejant el compost farmacèutic (Nordiazepam) amb un biopolímer (àcid polilàctic). Una de les finalitats d'obtenir dispersions amorfes és que el fàrmac es troba en forma vítria, que no cristal·litza durant temps més llargs comparats amb la fase amorfa del fàrmac pur. El fàrmac amorf resulta tenir un millor perfil de dissolució temporal, per tant, una major biodisponibilitat que la fase cristal·lina de la mateixa substància. Implica que pot solucionar la baixa solubilitat en medi aquós i augmentar la biodisponibilitat del fàrmac. Per una altra banda, el fet d'aconseguir dispersions en un polímer no soluble pot, també, permetre l'alliberació lenta i controlada del fàrmac sobre períodes de temps més llargs.

Les mostres binàries s'han preparat mitjançant dissolucions en dissolvents orgànics (Cloroform i Dimetilformamida). Les tècniques experimentals utilitzades són la calorimetria diferencial d'escombratge (DSC) i la espectroscòpia dielèctrica de banda ampla (BDS). A més d'estudiar com afecta la presència del fàrmac a la dinàmica de relaxació molecular pròpia del polímer, s'ha comprovat la influència del polímer en la estabilitat física de la fase amorfa del sistema binari respecte del fàrmac pur.

El projecte permet combinar l'estudi d'un aspecte microscòpic de les mostres orgàniques (moviment molecular) amb la determinació d'una propietat macroscòpica de gran interès des d'un punt de vista aplicat i comercial per la indústria farmacèutica (l'estabilitat d'una formulació, i/o possibilitat d'alliberació controlada del fàrmac).

3. L'ESTAT AMORF

3.1. Introducció

En aquest treball s'ha volgut investigar què passa quan es barreja un polímer (PLA) amb un principi actiu (Nordiazepam).

Els principis actius són els responsables de l'acció farmacològica, però en molts dels medicaments s'afegeixen substàncies auxiliars per tal que el principi actiu sigui més estable o eficaç. La majoria de medicaments es poden trobar en fases sòlides cristal·lines. Molts dels nous medicaments tenen problemes de solubilitat en el medi aquós (biològic), que fa que la biodisponibilitat del medicament sigui baixa, amb el risc que no presentin una bona absorció pel cos humà. L'objectiu és aconseguir fases amorfes o vítries del principi actiu, amb propietat físiques semblants a les del líquids, ja que aquestes fan que augmenti la solubilitat i així poder millorar la seva absorció.

El problema de les fases amorfes o vítries és que aquestes no solen mantenir-se per un llarg període de temps sinó que, per culpa dels moviments moleculars, tendeixen a transformar-se en la seva fase cristal·lina que és una fase ordenada, mentre la fase amorfa és desordenada. Per això en molts casos s'utilitza un excipient com els polímers per tal de aconseguir una major estabilitat de la fase amorfa del medicament. Si el polímer és insoluble a l'aigua, un avantatge d'afegir aquestes substàncies és poder controlar la alliberació del fàrmac en el temps (controlled drug release).

Depenent del polímer utilitzat els objectius poden ser diferents. Hi ha polímers que són solubles en aigua, i per tant, a l'hora de barrejar-ho amb el fàrmac fa que augmenti la seva biodisponibilitat. Per una altra banda, el fet de aconseguir dispersions en un polímer no soluble pot també permetre la alliberació lenta i controlada del fàrmac sobre períodes de temps més llargs. Un altre objectiu és anomenat *targeted drug delivery*, un mètode per poder alliberar la medicació en el pacient de manera que augmenti la concentració del medicament en unes parts del cos en concret.

El que fa que les molècules es mantinguin unides en fases condensades són les forces intermoleculars. La importància de les forces intermoleculars disminueix amb l'augment de la temperatura, o sigui de l'energia tèrmica del sistema. L'augment de l'energia tèrmica es manifesta en els canvis d'estat o de fase d'una mostra.

A temperatures altes, a la fase gas, hi ha un constant moviment de les molècules, on només interactuen entre elles quan col·lacionen. Això és degut que la energia tèrmica és molt més gran que les forces atractives entre elles. Quan es va disminuint la temperatura, la relació entre les forces atractives entre

les molècules i energia tèrmica augmenta, la distància entre les molècules disminueix i comencen haver correlacions entre els moviments de les molècules, fins que hi ha un canvi d'estat, de gas a líquid.

En l'estat líquid, la densitat ve determinada per l'equilibri entre les forces atractives entre les molècules i l'energia cinètica tèrmica, que fa que les molècules tinguin un moviment de difusió o re-ordenament, amb una escala de temps característica anomenada temps de relaxació, que depèn de la temperatura.

El temps de relaxació és molt important ja que determina la viscositat d'un líquid. A mesura que es disminueix la temperatura, la densitat i la viscositat del líquid augmenten. A viscositat més alta, més lent el moviment de les molècules.

3.1.1. Els vidres

La cristal·lització del líquid succeeix quan les molècules ocupen un lloc concret formant una xarxa, no canvien ja de posició. Si es disminueix ràpidament la temperatura o s'augmenta ràpidament la densitat aplicant una pressió, els moviments de re-ordenament molecular en el líquid esdevenen tant lents que les molècules no tenen moviment suficient per empaquetar-se per formar la fase cristal·lina. Refredant o pressurant encara més aquest líquid subrefredat, les diferents parts de la mostra no poden mantenir-se en equilibri termodinàmic l'una amb l'altra. El líquid subrefredat passa a ser un líquid vitrificat, una mena de sòlid amb el desordre del líquid "congelat". Aquest sòlid és el que s'anomena vidre, i la seva estructura microscòpica es amorfa mes o menys com la del líquid (no té cap ordre posicional ni orientacional).

La temperatura de transició vítria (T_g) està definida com la temperatura on els re-ordenaments moleculars esdevenen lents, amb un temps de relaxació de aproximadament 100 segons. A prop d'aquesta temperatura, hi ha un gran augment de la viscositat del líquid, on arriba a tenir un valor de 10^{13} Poise. Al mateix temps, s'observa un salt a la derivada segona de les propietats termodinàmiques (ex. la capacitat calorífica a pressió constant, o el coeficient de dilatació tèrmica) del líquid. Això vol dir que a la temperatura de transició vítria, el volum i la entalpia varien bruscament del valor típic del líquid subrefredat, a un valor comparable al sòlid cristal·lí. (1)

Per preparar un vidre, la variable més important es la velocitat de refredament. Si hom pot refredar el líquid de manera suficientment ràpida, hom obtindrà un vidre (que pot ser orgànic, inorgànic, iònic...).

Hi ha una gran quantitat de substàncies que es poden trobar en estat vitri a temperatura ambient.

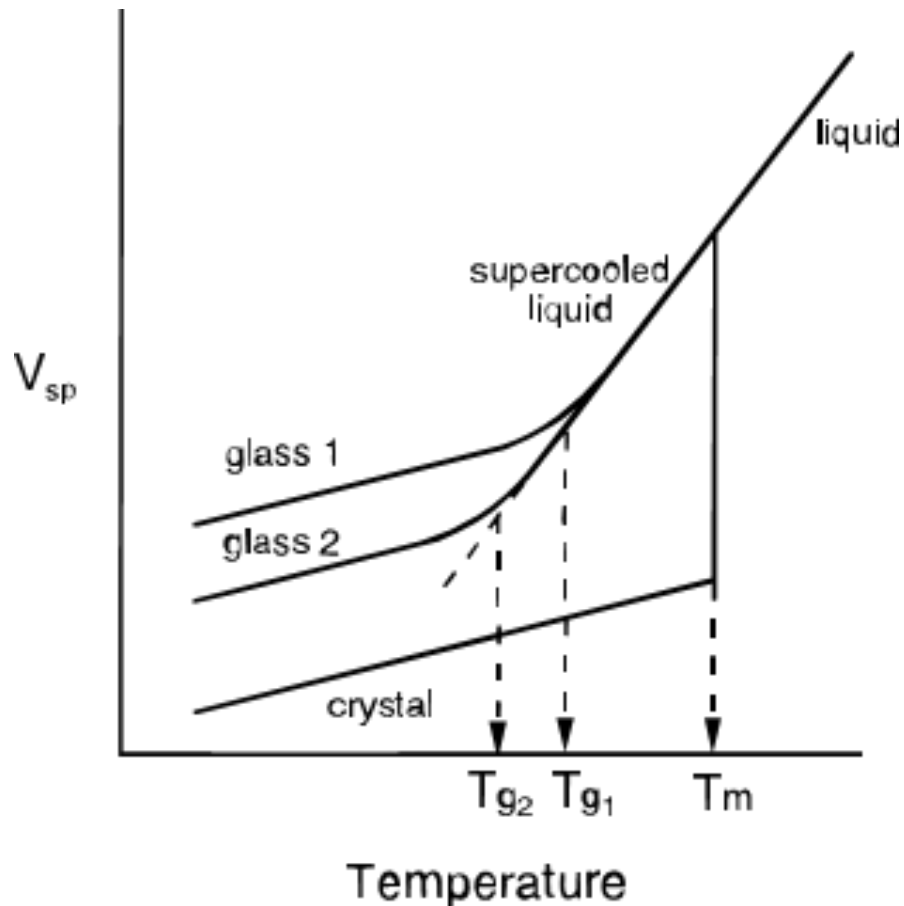


Figura 3.1 Variació del volum en funció de la temperatura (1)

A la Figura 3.1 es representa la variació del volum d'un líquid quan es refreda. Si quan es refreda un líquid i cristal·litza es produeix la fase de sòlid cristal·lí. En aquest procés es produeix una transició de fase, on el líquid, a la temperatura T_m , canvia al estat sòlid. Com s'ha dit anteriorment, quan es refreda a una velocitat suficientment ràpida per tal que el líquid no tingui temps a re-ordenar-se correctament, el líquid no cristal·litza i s'obté un vidre (corba nomenada *Glass 1*). Hi ha un canvi de pendent en la temperatura de transició vítria (T_g), que és similar d'un canvi de fase, però realment no ho és, ja que el valor de T_g depèn la velocitat de refrigeració. Generalment, la temperatura de transició vítria disminueix si la velocitat de refredament disminueix, aquest cas correspon a la corba *Glass 2*.

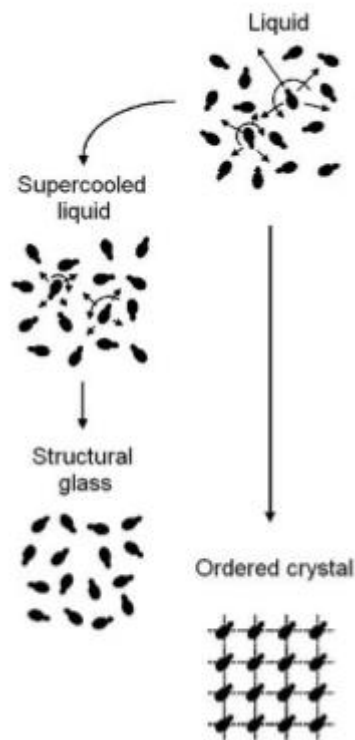


Figura 3.2 Possibles transicions que pot experimentar un líquid (2)

Les possibles transicions que pot experimentar un líquid es mostren a la Figura 3.2. Refredant un líquid ràpidament i per sota de la temperatura de transició vítria s'obté l'estat vítri, on les molècules tenen el mateix desordre del líquid del que provenen, per tant, tenen un desordre orientacional i també posicional.

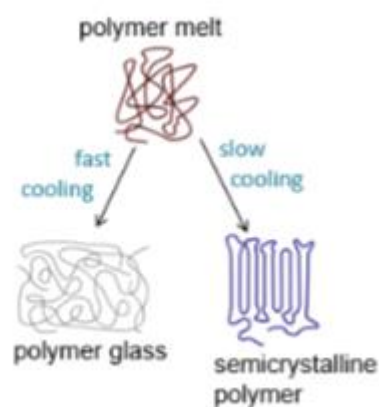


Figura 3.3 Possibles transicions que pot experimentar un polímer

També els polímers presenten una transició vítria, els polímers són macromolècules formades per unió repetida d'una o varies molècules unides per enllaços covalents. Les forces de cohesió de la cadena

són covalents, encara que les interaccions entre cadenes són més febles, i estan condicionades per la naturalesa dels grups laterals i radicals de la cadena principal. Les forces de cohesió i la regularitat dels monòmers que formen les cadenes polimèriques afecten a la flexibilitat de la cadena, la temperatura de transició vítria, la temperatura de fusió, i també a la capacitat del material de cristal·litzar. A la Figura 3.3 es pot observar que refredant per sota de la T_g s'obté l'estat vítri del polímer. Normalment, en el cas dels polímers no cal refredar molt ràpid per evitar la cristal·lització. Si el mateix polímer es refreda lentament s'obté un polímer semicristalí, amb parts que segueixen un ordre i una estructura i algunes parts amorfes. (2) Això vol dir que tots els polímers tenen una transició vítria, encara que sigui només parcial.

3.2. Nordiazepam

El Nordiazepam és un derivat de 1,4-Benzodiazepina amb fórmula química $C_{15}H_{11}ClN_2O$, com altres derivat d'ell és un amnèsic, anticonvulsiant, ansiolític, relaxant muscular, i té propietats sedatives. S'utilitza principalment per tractament trastorn d'ansietat. Com casi tots els ansiolítics té efectes secundaris, com somnolència i hipotonia. El seu pes molecular és de 270,71 g/mol amb una estructura molecular que es pot observar a la següent Figura 3.4.

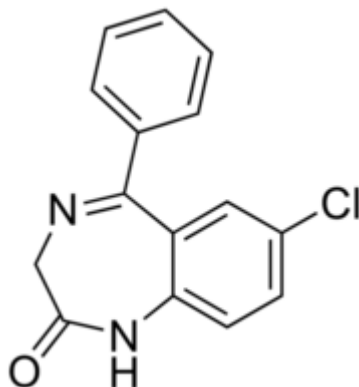


Figura 3.4 Estructura Nordiazepam(3)

Per aquest principi actiu la temperatura de transició vítria és al voltant de $T_g=75-80^{\circ}\text{C}$. Si al fàrmac es troba per sota d'aquesta temperatura els reordenaments moleculars són tant lents que les molècules no poden aconseguir la seva posició d'equilibri, i la fase amorfa és metaestable. Si augmenten la temperatura per sobre la temperatura de transició vítria, el líquid subrefredat pot cristal·litzar. Per intentar estabilitzar el compost farmacèutic i que no cristal·litzi es pot introduir un excipient.(3)

3.3. Àcid polilàctic

Els polímers biocompatibles s'han utilitzat sovint com a excipients per tal de millorar les propietats d'un compost farmacèutic.

En aquest treball el excipient utilitzat per tal de millorar les propietats del principi actiu (Nordiazepam) ha sigut el àcid polilàctic (PLA) un polímer constituït per molècules de àcid làctic, amb propietats semblants a la del politereftalat d'etilè (PET). El PLA és un bipolímer termoplàstic, que té moltes aplicacions i presenta un rang inusual de propietats, pot estar en estat amorf fins a un estat cristal·litzat.

En l'àcid polilàctic al seu monòmer és el àcid làctic (àcid 2-hidroxipropanoic), de fórmula $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$. Tal com s'observa en la Figura 3.5, existeixen dos estereoisòmers d'aquest àcid: D-Làctic i el L-Làctic.

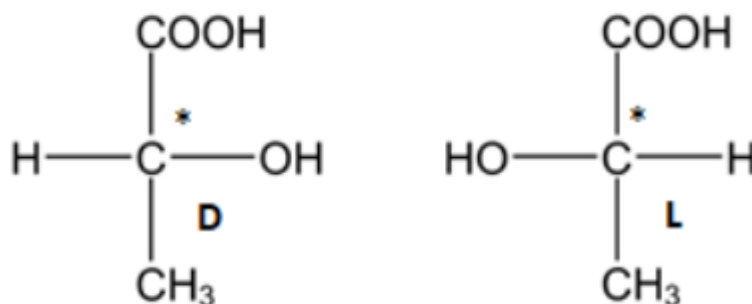


Figura 3.5 Isòmers òptics del àcid polilàctic (4)

La polimerització de una mescla dels estereoisòmers L i D, creant la síntesis del poliàcid-DL-làctic (P(L-D)A), que és una polímer totalment amorf. En canvi, el PLA comercial és compost per només un dels enantiòmers. Per aquesta raó, el grau de cristal·lització, la temperatura de fusió i la temperatura de transició vítria entre altres característiques, són controlades per la relació d'existència dels enantiòmers que s'utilitzen.(4)

El PLA té una temperatura de transició vítria menor a la del compost farmacèutic, i s'ha volgut determinar què passa a les barreges quan la temperatura vítria del compost farmacèutic és més alta que el polímer i quina estabilitat li dona el polímer al compost. (5)

Per poder obtenir les mostres binaries, prèviament s'ha de dissoldre cada substància pura amb el dissolvent adequat. En el cas del PLA s'ha utilitzat Cloroform, en canvi per el compost farmacèutic s'ha utilitzat en Dimetilformamida. Una vegada que les mostres estiguin dissoltes s'han mesclat entre elles.

4. Tècniques experimentals

Per dur a terme aquest projecte, s'han utilitzat diverses tècniques experimentals, l'espectroscòpia dielèctrica (BDS), consisteix en la interacció d'un camp extern amb un moment dipolar elèctric de la mostra; el DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), es basa en l'estudi d'una variació d'entalpia d'una mostra respecte d'una referència i TGA (thermogravimetric analysis), es basa en la variació del pes de la mostra respecte a la variació de la temperatura.

4.1. Espectroscòpia dielèctrica

Per estudiar la dinàmica dels vidres una de les tècniques més utilitzades és l'espectroscòpia dielèctrica. Aquesta tècnica mesura les propietats dielèctriques de un medi com a funció de la freqüència. El mètode es basa en la interacció d'un camp extern amb un moment dipolar elèctric de la mostra, moltes vegades expressat com permetivitat. El rang de freqüència a estudiar és des de 10^{-6} a 10^{12} Hz.

4.1.1. Introducció a la polarització

Si sota un camp elèctric un material pot ser polaritzat, en aquest cas parlem d'un material dielèctric (aïllant elèctric). Quan en el dielèctric s'exerceix un camp elèctric constant, les càrregues dels àtoms i de les molècules no es poden moure a través del material com ho fa un material conductor, en aquest cas les molècules són desplaçades des de la seva posició d'equilibri a una altra posició, en aquest moment causa la formació d'un moment de dipol, i la polarització del material. La polarització és iònica i també electrònica, això vol dir un moment dipolar macroscòpic. En cas que el dielèctric estigui format per molècules polars que es poden reorientar, els moments dipolars moleculars s'orienten parcialment amb el camp aplicat, polarització orientacional.

Quan un voltatge V és aplicat a un condensador, el qual està format per dues plaques planes i paral·leles, que tenen la mateixa àrea A i estan separades a una distància d , es produeix una distribució de càrregues al llarg de la superfície de cada placa. Una placa es carrega positivament ($Q+$) i l'altra negativament ($Q-$), la capacitat del condensador ve donada per la següent Equació 4.1.

$$C_o = \frac{Q}{\Delta V} = \frac{\epsilon_o A}{d}$$

Equació 4.1 Capacitat del condensador

On C_o és la capacitat del condensador buit i ϵ_o és la permetivitat del condensador al buit (constant dielèctrica del buit $8,85419 \cdot 10^{-12}$ F/m).

En aquest projecta entre les dues plaques s'ha dipositat un material dielèctric, la diferència de potencial causa la polarització del material dielèctric, com s'ha comentat anteriorment es produeix un moment dipolar macroscòpic que s'orientarà paral·lel al camp elèctric aplicat. Les càrregues lligades creen un camp elèctric contrari al camp aplicat, el camp elèctric resultant dintre del material és més petit que el camp elèctric de fora. Quan el dielèctric està dintre del condensador amb una diferència potencial ($\Delta V = E \cdot d$), per poder assolir el mateix valor del camp elèctric es necessitarà més càrrega lliura a les plaques, augmentant la capacitat del condensador. La nova capacitat del condensador es pot definir en la següent Equació 4.2 :

$$C = \frac{Q'_f}{\Delta V} = \frac{\epsilon_o \epsilon_r A}{d}$$

Equació 4.2 Capacitat del condensador amb material dielèctric.

On ϵ_r es defineix com la permitivitat relativa del material dielèctric (constant dielèctrica del material), és igual a la proporció de la quantitat d'energia elèctrica emmagatzemada al material quan s'aplica una tensió, en relació a l'energia emmagatzemada en el buit. També, és la relació entre la capacitat d'un condensador amb aquest material dielèctric respecte la capacitat del condensador al buit.

Macroscòpicament, la polarització és representada pel vector de polarització \vec{P} , és la suma per unitat de volum de tots els moments dipolars de les espècies polaritzables en el material dielèctric , quantifica com el material reacciona davant d'un camp elèctric aplicat. El vector polarització en una dielèctric és es pot expressar en la següent Equació 4.3.

$$\vec{P} = \chi \epsilon_o \vec{E}$$

Equació 4.3 Vector de polarització

On la susceptibilitat dielèctrica del material és $\chi = (\epsilon_r - 1)$, aquesta és una mesura de la facilitat que té el material a polaritzar-se quan s'aplica un camp elèctric. Si s'observa la última equació, quan s'està en corrent contínua (la corrent no varia amb el temps), la component de polarització està en fase amb el camp elèctric, i és la única.

En un material dielèctric les molècules poden ser polars o no polars. Les molècules no polars són com per exemple l' H_2 , N_2 , són molècules simètriques, el centre de distribució d'elles càrregues positives és el mateix que les negatives . Les molècules polars, per exemple H_2O , son asimètriques i el centres de distribució de les càrregues no és el mateix.

En el cas de les molècules no polars, les càrregues quan es veuen sotmeses a un camp elèctric, les càrregues positives experimenten una força en el sentit del camp elèctric aplicat, i les càrregues negatives experimenten un sentit contrari al camp. Aquesta polarització s'esmena polarització induïda (P_{id}), aquesta té dues components: la polarització electrònica (P_e), es deguda al desplaçament dels

electrons respecte dels nuclis atòmics, i la polarització atòmica o iònica (P_a), deguda el desplaçament dels ions respecte d'un altre.

Per el que fa les molècules polars, si no hi ha presència de un camp elèctric estan orientades sense cap ordre. En canvi, quan s'aplica un camp elèctric, hi ha un orientació dels dipols, que tenen tendència a orientar-se paral·lels al camp elèctric extern aplicat, causant una polarització en el mateix sentit del camp aplicat, polarització orientacional (P_o).

La polarització total es pots descriure en la següent Equació 4.4(6)(7).

$$\vec{P} = \vec{P}_{pd} + \vec{P}_{id} = \vec{P}_e + \vec{P}_a + \vec{P}_o$$

Equació 4.4 Polarització total

4.1.2. Polarització amb un camp variable amb funció del temps

Si s'aplica un camp estàtic, només es valora la situació final d'equilibri, on no inclou la dinàmica dels sistemes polaritzables i per tant els seus temps característics. Si es vol obtenir informació sobre la dinàmica, s'han de sotmetre a camps variables amb el temps per tal de poder estudiar la resposta dels materials.

Si es considera un camp variable amb el temps, tal que $E(t) = E_0 e^{-i\omega t}$ amb una freqüència angular $\omega = 2\pi\nu$ que s'aplica a una mostra amb dipols permanents, es veuen afectades la polarització orientacional i també la polarització induïda. En el cas de la polarització induïda, dona una resposta molt ràpida; el temps característic de la polarització electrònica és del ordre de 10-14 segons, i el de la polarització atòmica és del ordre de 10^{-13} segons o 10^{-12} segons, en canvi la polarització orientacional és més lenta; pot variar entre 10^3 a 10^{-12} segons, aquest temps depèn de la temperatura. El temps de resposta crea un desfasament entre l'aplicació del camp elèctric i la polarització. Els moviments de reorientació de les molècules necessiten molt més temps de relaxació en comparació a les vibracions de les molècules o les transicions electròniques.

Al aplica un camp elèctric en funció del temps, la relació entre el vector de polarització (\vec{P}) o vector de desplaçament(\vec{D}) i el camp elèctric s'expressa de en l'Equació 4.5 i l'Equació 4.6.

$$\vec{P}(\omega) = \chi(\omega)\epsilon_0 \vec{E}(\omega)$$

Equació 4.5 Vector polarització en funció del temps

$$\vec{D}(\omega) = \epsilon_0 \vec{E}(\omega) + \chi(\omega)\epsilon_0 \vec{E}(\omega) = \epsilon_0 \vec{E}(\omega)\epsilon_r(\omega)$$

Equació 4.6 Vector desplaçament en funció del temps

On $\varepsilon_r(\omega)$, la permitivitat dielèctrica complexa per una freqüència ω , està definida per dues components $\varepsilon'(\omega)$ la part real i $\varepsilon''(\omega)$ que correspon a la part imaginària de $\varepsilon_r(\omega)$ definida en la següent Equació 4.7.

$$\varepsilon_r(\omega) = \varepsilon'(\omega) + i\varepsilon''(\omega)$$

Equació 4.7 Permittivitat dielèctrica complexa

Per tant, el vector de Polarització es pot descriure com l'Equació 4.8.

$$\vec{P}' + i\vec{P}'' = (\varepsilon'_r - 1)\varepsilon_0 \vec{E} + i\varepsilon''_r \varepsilon_0 \vec{E}$$

Equació 4.8 Component real i imaginària de la polarització

On \vec{P}' , està en fase amb el camp i és reversible. Quan s'aplica el camp, la posició de les molècules canvia al moment, si es deixa d'aplicar el camp, les molècules tornen al seu estat inicial. Per l'altre banda, \vec{P}'' és la part imaginària de la polarització i està en desfasament de 90° respecte del camp.

En el cas de la part real de la permitivitat, és una mesura l'energia emmagatzemada en la oscil·lació dels dipols, en canvi, la part imaginària s'anomena la pèrdua dielèctrica, l'energia dissipada deguda a la fricció interna.

La representació de la forma típica de la permitivitat real i imaginària en funció de la freqüència es pot observar en la Figura 4.1. La permitivitat real correspon a la corba on es veu un brusc canvi de pendent, aquest canvi de pendent decreix d'una manera constant quan s'incrementa la freqüència. Per el que fa la part imaginària, és la corba on s'observa un pic, aquest pic correspon a l'espectre de pèrdua. En el seu màxim (del pic) correspon al temps de relaxació τ (T), és funció de la temperatura. La resposta a l'estímul a l'aplicació d'un camp, per el que fa la permitivitat real, es pot separar en dues components: una resposta casi instantània que es deguda a la polarització induïda (electrònica o iònica) ε_∞ on s'observa a freqüències altes, i una altra resposta que es pot observar a freqüències més baixes (més lenta) ε_s que és deguda a la polarització orientacional, ja que a les molècules no són capaces de variar tan ràpidament com el camp aplicat, per això la relaxació no contribueix al valor de ε_∞ . També, ε_s es coneix com la permitivitat estàtica, correspon al valor de ε' en el cas estàtic (quan la freqüència és nul·la), és el màxim valor de la permitivitat relativa que a la vegada esdevé el màxim valor de polarització.

La intensitat de relaxació, l'*strength* ($\Delta\varepsilon$), es calcula com $\Delta\varepsilon = \varepsilon_s - \varepsilon_\infty$. $\Delta\varepsilon$ és també proporcional a l'àrea per sota del pic de l'espectre de pèrdua i al nombre de molècules de la mostra que participen a la dinàmica de relaxació.

L'*strength* $\Delta\varepsilon$ està connectada amb el nombre de dipols relaxats C (per unitat de volum) per l'Equació 4.9.

$$\Delta\epsilon = \frac{4\pi C}{3k_B T} F g_k N_a \mu^2$$

Equació 4.9 Equació de Kirkwood

On k_B és la constant de Boltzmann, N_a és el número de Avogadro, F la correcció local del camp, μ és el dipol molecular i g_k és el factor de correlació de Kirkwood. Totes les variables estan poc influenciades per la temperatura, excepte g_k que es pot aproximar com un polinomi de primer ordre. La temperatura del comportament global pot ser aproximada com un polinomi de primer ordre en $1/T$, per estructures α , si el número de dipols efectius C és casi constant, $\Delta\epsilon$ disminueix augmentant T .

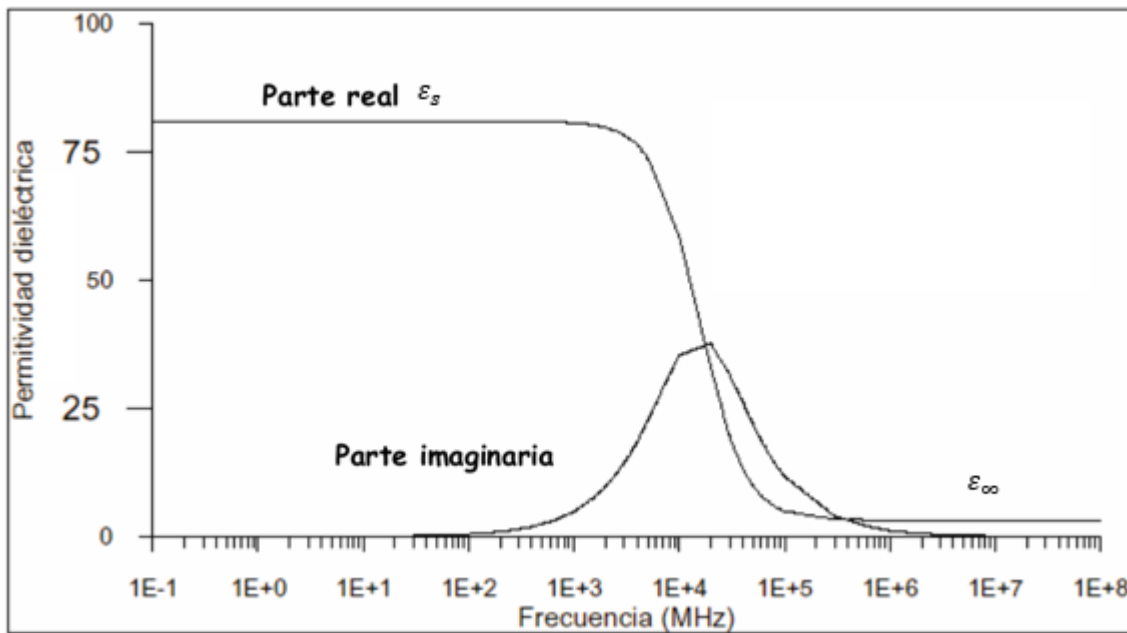


Figura 4.1 Permitivitat real i imaginària en funció de la freqüència(8)

Quan es mesura l'espectre dielèctric d'una mostra, a baixes freqüències i/o altes temperatures, hi ha un increment en els valors de pèrdua dielèctrica (ϵ''), això és degut a la conductivitat produïda per la mostra. Aquesta conductivitat del material es produeix quan a conseqüència de moviment de les càrregues lliures que produeixen una corrent que se suma a la generada per la orientació dels dipols existents. Segons quin material hi hagi a la mostra, és possible que la conductivitat pot solapar-se i aquest fet crea que algunes relaxacions quedin amagades, la conductivitat és major que la senyal del pic de relaxació. Per tant, a la resposta dielèctrica del material, a baixes freqüències, s'ha de tenir en compte la conductivitat. La conductivitat complexa s'expressa en la següent Equació 4.10.

$$\sigma^*(\omega) = -i\omega\epsilon_0[\epsilon^*(\omega) - 1]$$

Equació 4.10 Conductivitat complexa

Per tal de tenir en compte l'aportació de la conductivitat a la permitivitat dielèctrica, s'ha afegir un terme a l'expressió de la permitivitat complexa tal com es veu representat a l'Equació 4.11.

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega) + \frac{\sigma_0}{(i\varepsilon_0\omega)^s}$$

Equació 4.11 Permitivitat dielèctrica amb l'aportació de la conductivitat

On σ_0 és la conductivitat elèctrica en corrent continu i s és el terme exponencial que és igual a 1 en cas que hi hagi una conducció òhmica pura. Si no hi ha una conducció pura, es fa visible un canvi de pendent amb un valor major que -1, i és en aquests casos on hi ha una relaxació.(7) (9)(10)

Per saber la dependència d'un procés de relaxació, pic a la part imaginària de la permitivitat), amb la freqüència, s'utilitzen funcions empíriques per pics simètric *Debye*, *Cole-Cole*, o també per pics asimètric s'utilitzen les funcions *Cole-Davidson* o *Havriliak-Negami*, per obtenir la distribució de temps de relaxació.(2)

4.1.2.1. Model de Debye

Debye va proposar un model segons un medi format per molècules polar idèntiques que no interaccionen elèctricament, això significa que els dipols no interaccionen entre ells, considera un únic temps de relaxació per tots els dipols que existeixen. La polarització té una resposta que es descriu en l'Equació 4.12.

$$\frac{dP(t)}{dt} = -\frac{P(t)}{\tau_D}$$

Equació 4.12 Equació diferencial de primer ordre en resposta de la polarització

On τ es el temps de relaxació característic. A l'Equació 4.12 ens porta a l'Equació 4.13.

$$\phi(t) = e^{-\frac{t}{\tau_D}}$$

Equació 4.13 Funció exponencial

Això només és vàlid per les següent suposicions: els dipols no interactuen, l'equilibri només s'arriba en un tipus de procés, tots els dipols són equivalents, això vol dir tot es relaxa en el mateix temps. La permitivitat complexa en el domi de la freqüència adopta l'Equació 4.14.

$$\varepsilon_D(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + i\omega\tau_D}$$

Equació 4.14 Permitivitat complexa en el model Debye

La part rea i la imaginària de la primitivitat complexa es pot separa en l'Equació 4.15 i l'Equació 4.16.

$$\varepsilon' = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{1 + (\omega\tau_D)^2}$$

Equació 4.15 Permittivitat real model Debye

$$\varepsilon' = \frac{\Delta\varepsilon\omega\tau_D}{1 + (\omega\tau_D)^2}$$

Equació 4.16 Permittivitat imaginària model Debye

La part imaginària dona lloc a un pic simètric amb una amplada de 1,4 dècades Figura 4.2.

En alguns models reorientació molecular, la relaxació de Debye no encaixa, com per exemple per descriure la resposta dielèctrica dels líquids formant vidres. Altres expressions semi-empíriques han sigut introduïdes per afegir un paràmetre estirament addicional o asimetria per poder interpolar les relaxacions dels pics. (2)

4.1.2.2. Model de Havriliak-Negami

Un model més general a la resposta de relaxació és el model *Havriliak-Negami*, es defineix en l'Equació 4.17.

$$\varepsilon_{HN}(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_{\infty}}{[1 + (i\omega\tau_{HN})^{\alpha}]^{\beta}}$$

Equació 4.17 Permittivitat complexa de Havriliak-Negami

On α i β són els paràmetres de forma i estan entre el 0 i el 1, Figura 4.2.

El model *Havriliak-Negami* és una combinació entre *Cole-Cole* ($\beta=1$) i *Cole-Davidson* ($\alpha=1$) i es redueix el comportament del model de *Debye* per $\alpha=\beta=1$. La màxima freqüència de pèrdua depèn dels paràmetres, α, β, τ_{HN} , com es pot veure en l'Equació 4.18.

$$\omega_{MAX} = \frac{1}{\tau_{HN}} \left[\sin \frac{\alpha\pi}{2\beta + 2} \right]^{-\frac{1}{\alpha}} \left[\sin \frac{\alpha\beta\pi}{2\beta + 2} \right]^{-\frac{1}{\beta}}$$

Equació 4.18 Freqüència de pèrdua màxim del model Havriliak-Negami

En la majoria de casos només el model *Havriliak-Negami* és capaç de ajustar als resultats experimentals obtinguts en tot el rang de freqüència. (2)

4.1.2.3. Model Cole-Cole i el model Cole-Davidson

Casos particulars del model HN poden ser el model Cole-Cole i el model Cole-Davidson.

En molts casos experimentals la mitat de la amplitud és molt més ampla del que prediu la equació de *Debye*. Aquest àmpliament es pot veure reflectit en la funció de *Cole-Cole* Figura 4.2. La permitivitat complexa en el model *Cole-Cole*, es veu descrita en l'Equació 4.19.

$$\varepsilon_{cc}(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{1 + (i\omega\tau_{cc})^{\alpha}}$$

Equació 4.19 Permitivitat complexa en el model de *Cole-Cole*

On, entre $0 < \alpha \leq 1$ condueix a una amplitud simètrica de la funció de relaxació. Per una $\alpha = 1$ s'obté la funció de *Debye*. La posició màxima de pèrdua està relacionat amb el temps de relaxació de *Cole-Cole* $\omega_{MAX} = 1/\tau_{cc}$.

Molts resultats experimentals, especialment en líquids o materials amb una formació molecular vítria, mostren que la permitivitat complexa pot ser la seva amplitud asimètrica (Figura 4.2). Aquest comportament es pot descriure millor mitjançant el model *Cole-Davidson*, l'Equació 4.20.

$$\varepsilon_{CD}(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{(1 + i\omega\tau_{CD})^{\beta}}$$

Equació 4.20 Permitivitat complexa *Cole-Davidson*

On, $\tan(\phi) = \omega\tau_{CD}$ i $0 < \beta \leq 1$. En el model *Cole-Davidson*, el paràmetres τ_{CD} no coincideix amb el temps de relaxació referit a la pèrdua màxima, depèn del paràmetre de forma β . En la següent Equació 4.21 .(2)

$$\omega_{MAX} = \frac{1}{\tau_{CD}} \tan\left(\frac{\pi}{2\beta + 2}\right)$$

Equació 4.21 Freqüència de pèrdua màxima en el model de *Cole-Davidson*

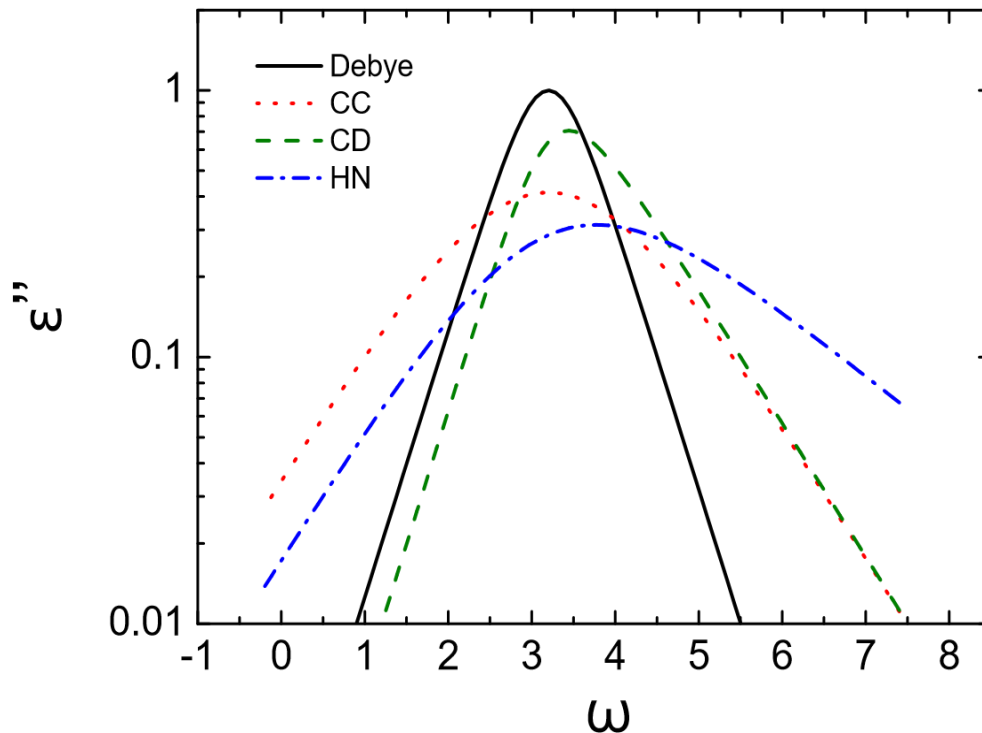


Figura 4.2 Representació de la permitivitat complexa segons les funcions de Debye, Cole-Cole(CC), Cole-Davidson(CD) i Havriliak-Negami(HN) (2)

4.1.3. Temps de relaxació amb la temperatura

La permitivitat dielèctrica en la part complexa és una funció de la freqüència que varia amb la temperatura. Quan s'estudia la permitivitat a diferents temperatures, s'obté la freqüència de relaxació en funció de la temperatura (T). Va ser Arrhenius que va adoptar la següent Equació 4.22 general, per tal de descriure el temps de relaxació τ en funció de la temperatura quan es tracta de un material dielèctric.

$$\tau(T) = \tau_{\infty} e^{\frac{E_a}{KT}}$$

Equació 4.22 Equació d'Arrhenius

On E_a correspon a l'energia d'activació per tal que les molècules s'orientin amb el camp, K és la constant de Boltzmann ($1,3806 \times 10^{-23}$ J/K), τ_{∞} és el valor que tendeix el temps de relaxació quan es troba el material a temperatures molt altes.

En altres casos, s'obté un tipus de comportament que es pot descriure amb una altra relació, aquesta relació s'anomena *Vögel-Fulcher-Tammann* (VFT), com es pot observar en l'Equació 4.23, té una forta dependència de la temperatura.

$$\tau(T) = \tau_{\infty} e^{\frac{DT_0}{T-T_0}}$$

Equació 4.23 Equació de Vögel-Fulcher-Tammann

On T_0 és la Temperatura de Vogel que està associada a la temperatura de transició vítria ideal, τ_∞ és un temps característic de l'ordre de 10^{-14} s i D és el coeficient de força. Aquest paràmetres s'obtenen a partir de l'ajust de les dades experimentals.

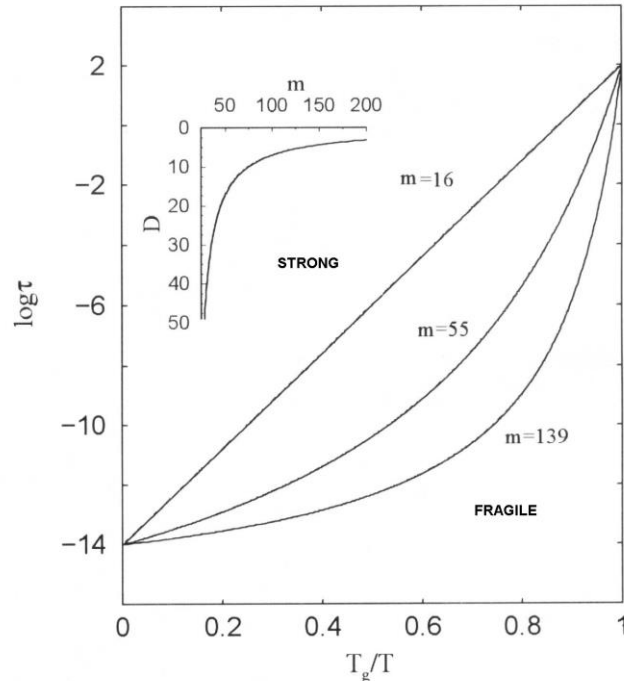


Figura 4.3 Representació d'Angell. Permet la classificació dels líquids subrefredats en forts i gràgils, segons el grau de desviació del comportament d'Arrhenius (2).

Quan es representa $\log \tau$ respecte T_g/T , Figura 4.3, on es pot observar la gràfica d'Angell. Permet fer una classificació dels líquids forts i fràgils, mesurant el grau de desviació del comportament d'Arrhenius.

El pendent del $\log \tau$ respecte T/T_g calculat a la temperatura $T=T_g$ és la fragilitat m . La fragilitat mesura el grau de desviació respecte un comportament Arrhenius, així mateix permet determinar el comportament de la dinàmica de relaxació. El pendent es pot descriure a la següent Equació 4.24.

$$m = \left(\frac{d \log \tau(T)}{d \left(\frac{T_g}{T} \right)} \right)_{T=T_g}$$

Equació 4.24 Fragilitat

En els vidres forts, tenen un comportament Arrhenius, el límit superior del valor de m és 16. Si s'obté valors més elevats d'aquest paràmetre correspon a un vidre fràgil. (10)

4.1.4. Tipus de relaxacions

La variació de la polarització orientacional respecte el temps s'anomena un procés de relaxació. En aquest procés s'observa un pic de pèrdua (ϵ''), visible a freqüències baixes; i un *step* o canvi de graó decreixent augmentant la freqüència a la part real de la permitivitat. Quan s'augmenta la temperatura el pic es desplaça cap a freqüències més altes.

La **relaxació primària (α)** és el procés més important, correspon al moviment estructural cooperatiu de totes les molècules i és el que està relacionat amb la temperatura de transició vítria, per tant també amb la viscositat. L' *strength* d'aquest procés és major a les altres relaxacions moleculars que poden haver.

La temperatura de transició vítria (T_g) correspon a la temperatura on el $\log \tau_\alpha$ pren el valor de 100. Aquest tipus de procés sol seguir la funció VFT, que ens indica un moviment més cooperatiu quan més a prop T_g s'està.

Altres procés de moviments molecular que són visibles a altres freqüències s'anomenen **relaxacions secundàries (β , ...)**. Aquestes no és un moviment cooperatiu de totes les molècules, són deguts a moviments locals o a moviments de cert grups mòbils que constitueixen la molècula. En comparació amb les relaxacions primàries l' *strength* és inferior i els seus temps de relaxació són més curts. Moltes vegades segueixen l'equació d'Arrhenius i el perfil del pic de pèrdua pot ser descrit per la funció Cole-Cole (veure 4.1.2.3), la majoria de vegades.

En la següent Figura 4.4 es pot observar la forma d'un espectre de permitivitat imaginària amb les dues relaxacions, primària i una secundària. (11)

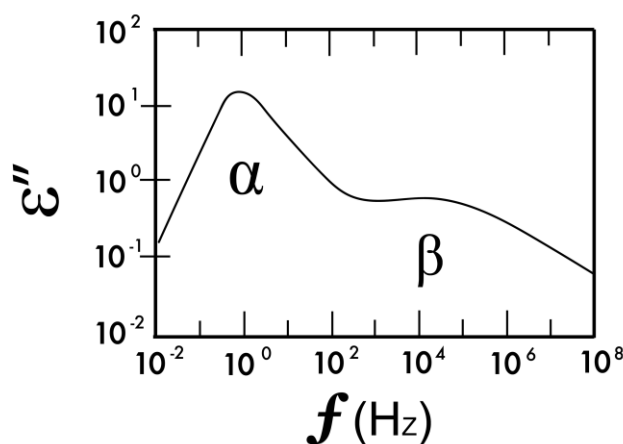


Figura 4.4 Representació de l'espectre de pèrdua. Relaxació primària α i la relaxació secundària β

4.1.5. Resposta dielèctrica

En aquest treball, el rang de freqüències utilitzat a estat entre 10^{-2} i 10^7 Hz. S'ha utilitzat el programa *Alpha-analyzer* de la empresa *Novocontrol* per poder fer la mesura.

Primer de tot la mostra s'ubica entre mig del condensador, entre dues plaques metàl·liques paral·leles. És molt important que la mostra quedi homogènia per tal de poder obtenir un bona senyal. S'introdueix el condensador amb la mostra en al criòstat, Figura 4.5.



Figura 4.5 Criòstat: dintre està dipositada la mostra

El *Novocontrol Alpha-analyzer* mesura la impedància complexa $Z(\omega)$ de la mostra que és igual $Z(\omega) = \frac{I^*(\omega)}{V^*(\omega)}$. On, ω és la freqüència angular del voltatge, I^* intensitat del corrent (en mòdul i fase) i V^* voltatge aplicat. S'obté l'Equació 4.25 de la permitivitat dielèctrica complexa.

$$\varepsilon(\omega) = \frac{1}{i\omega Z^*(\omega)C_o}$$

Equació 4.25 Permitivitat dielèctrica complexa

Existeix una relació entre les part real i imaginària de la permitivitat complexa, amb la part real de la capacitat del condensador C' (l'energia emmagatzemada al condensador amb dielèctric, i la part real de la conductància G' (energia dissipada en el dielèctric, pèrdua dielèctrica). Les relacions són les següents, Equació 4.26 i Equació 4.27.

$$\varepsilon' = \frac{C'}{C_o}$$

Equació 4.26 Permitivitat real

$$\varepsilon'' = \frac{G'}{C_o \omega}$$

Equació 4.27 Permitivitat imaginària

La demostració del perquè la part imaginària de la permitivitat s'anomena permitivitat de pèrdua, i perquè es pot expressar en funció de la conductància, s'explica a continuació:

La impedància de un condensador ve determina per $Z = 1/i\omega C$. Si es fa la inversa d'aquesta impedància correspon a la admitància, Equació 4.28, aquesta és la facilitat que ofereix un circuit al pas de la corrent.

$$\frac{1}{Z} = Y = i\omega C$$

Equació 4.28 Admitància

Per tant, de l'Equació 4.25 de la permitivitat complexa esdevé l'Equació 4.29.

$$\varepsilon_r = \frac{1}{Z i \omega C_o} = \frac{Y}{i \omega C_o}$$

Equació 4.29 Permitivitat relativa

Moltes vegades el dielèctric no és un aïllant perfecte, per tant passa corrent. En aquests casos el condensador amb el material es pot descriure amb un circuit amb un condensador i una resistència en paral·lel, admitància complexa s'expressa com l'Equació 4.30.

$$\frac{1}{Z^*} = \frac{1}{Z_c} + \frac{1}{Z_r} \quad \text{o} \quad Y^* = Y_c + Y_r$$

Equació 4.30 Admitància complexa

L'admitància complexa, es compon per una part imaginària que correspon a la susceptibilitat o capacítància real, a l'energia emmagatzemada; i una part real que correspon a la resistència, l'energia dissipada per l'efecte Joule, un altre manera de expressar la admitància complexa és l'Equació 4.31.

$$Y^* = i\omega C + \frac{1}{R}$$

Equació 4.31 Admitància complexa

En cas de ser l'admitància complexa, la permitivitat també ho és, per que com observem a l'Equació 4.32.

$$Y^* = \varepsilon^* i \omega C_o$$

Equació 4.32 Admitància complexa

A la mateixa vegada a l'Equació 4.33 s'expressa la permitivitat complexa.

$$\varepsilon^* = \varepsilon' + i\varepsilon''$$

Equació 4.33 Permitivitat complexa

Si es substitueix l'Equació 4.33 a l'Equació 4.32 s'obté que l'admitància complexa és l'Equació 4.34 :

$$Y^* = i\omega C_o(\varepsilon' + i\varepsilon'') = i\omega C_o\varepsilon' - \omega C_o\varepsilon''$$

Equació 4.34 Admitància complexa

Es pot observar en l'Equació 4.34 que el segon terme, correspon a la part imaginària de la permitivitat, és el que correspon a l'invers de la resistència. Com la conductància és la inversa de la resistència i aïllant la el terme de la permitivitat s'obté l'Equació 4.35:

$$\varepsilon'' = \frac{1}{R\omega C_o} = \frac{G'}{\omega C_o}$$

Equació 4.35 Permitivitat imaginària

Es poden associar la part imaginària de la permitivitat amb les pèrdues dielèctriques, i la part real amb la part conservada de l'energia. (2)(10)

4.1.6. Mesures dielèctriques

Al fer les mesures dielèctriques, en tot moment es pot controlar la temperatura de la mostra, en el cas nostre la maquinària *Novo Control Quatro Cryosystem* pot operar en un rang de temperatures entre 116 K (-157°C) i 773 K (500 °C). La unitat de nitrogen líquid del que s'obté nitrogen, permet refredar i escalfar la mostra, controlant la pressió del gas amb un pressòstat i aïllant el gas fred de l'ambient mitjançant un sistema de buit, Figura 4.6. Per poder mesurar la temperatura de la mostra es fa mitjançant un sensor de platí, el PT100.

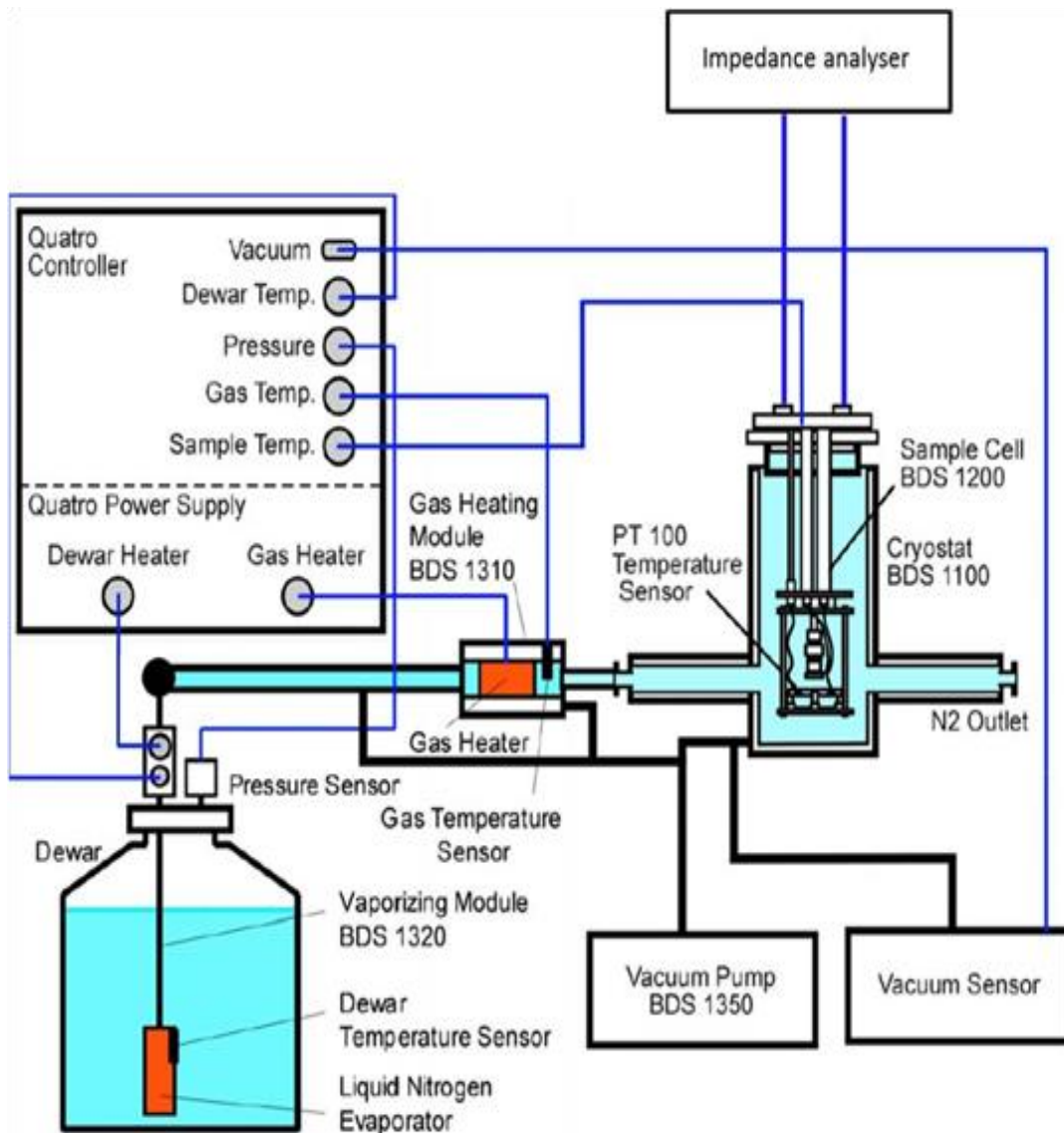


Figura 4.6 Esquema del muntatge pel control de la temperatura de la mostra(2)

Mitjançant el programa *WinDeta* es permet representar els resultats experimentals obtinguts, prèviament seleccionant la conductivitat real, la permitivitat real i imaginària, en aquest cas Figura 4.7, (mostra obtinguda en un sol rang de temperatura 65°C de la mostra 80%NOR-PL(L-D)A), on l'eix y esquerra representa la permitivitat real, l'eix y dret la permitivitat imaginària en funció de la freqüència. Abans de fer la mesura s'ha de fixar el rang de freqüència on es vol treballar. Els resultat experimentals obtinguts s'exporten al programa *Grafity* i s'ajusten a funcions.

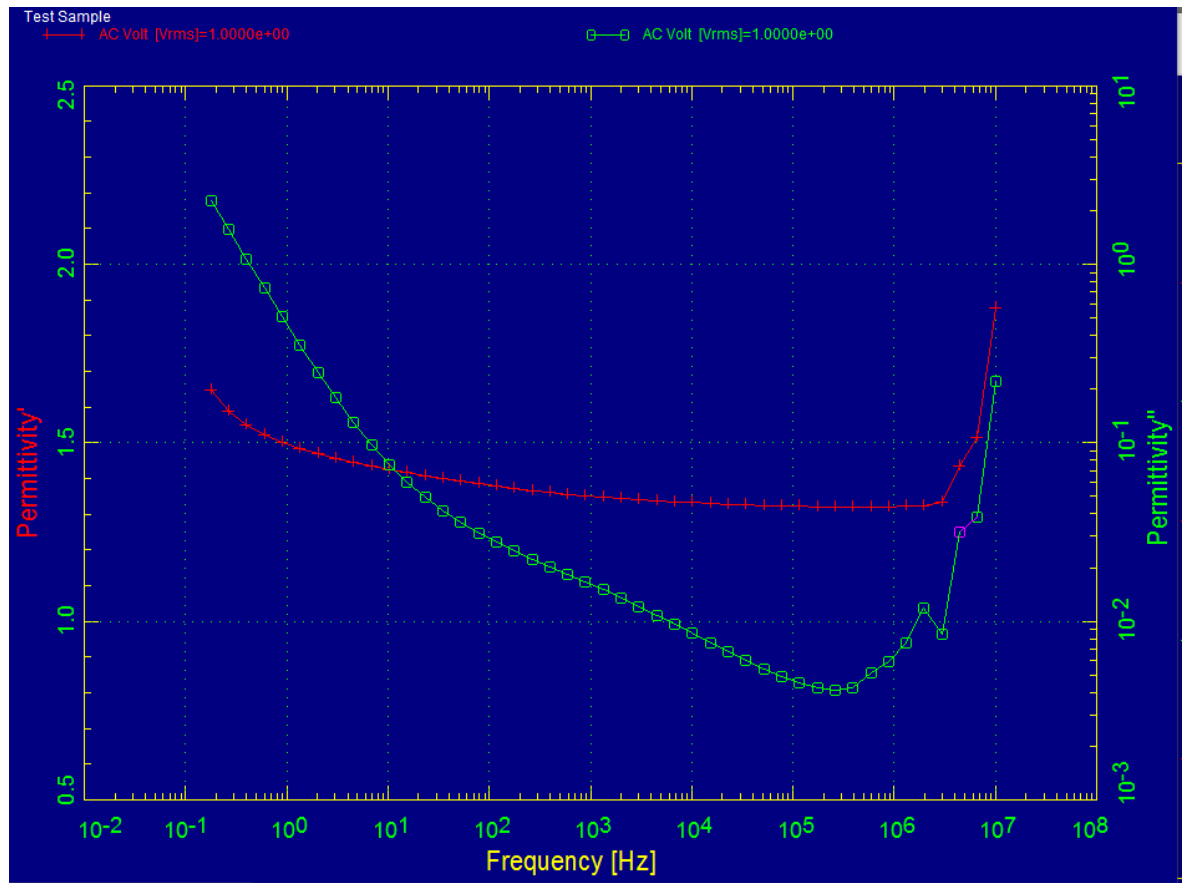


Figura 4.7 Windeta: Representació de la permittivitat imaginària en funció de la freqüència

4.1.7. Ajust dades experimentals

Per poder ajustar les dades experimental, s'han de exportar els espectres obtingut en el *WinDeta* al programa *Grafity*, i escollir la funció que podrà ajustar millor els punts experimentals a cada temperatura.

En aquest cas, aquesta funció conté dos termes, una conductivitat opcional i les funcions *Havriliak-Negami* (HN), que se'n poden escollir més si hi ha més d'una relaxació en tot el rang de freqüències estudiat.

$$\varepsilon(\omega) = \varepsilon' + i\varepsilon'' = -i\left(\frac{\sigma_0}{\varepsilon_0\omega}\right)^N + \sum_{k=1}^3 \left[\frac{\Delta\varepsilon_k}{(1 + (i\omega\tau_k))^{\alpha_k}} + \varepsilon_{\infty k} \right]$$

Equació 4.36 Funció d'ajust del *Grafity*

En l'Equació 4.36, la primera part correspon a la opcional contribució de la conductivitat (en alguns casos es podrà ometre) i la segona la suma de les funcions HN. En el cas de l'espectre de pèrdua, aquest només es fa visible a baixes freqüències i a temperatures altres, i és doncs quan l'aportació de la funció de conductivitat a la funció del fit serveix per ajustar correctament els punts experimentals.

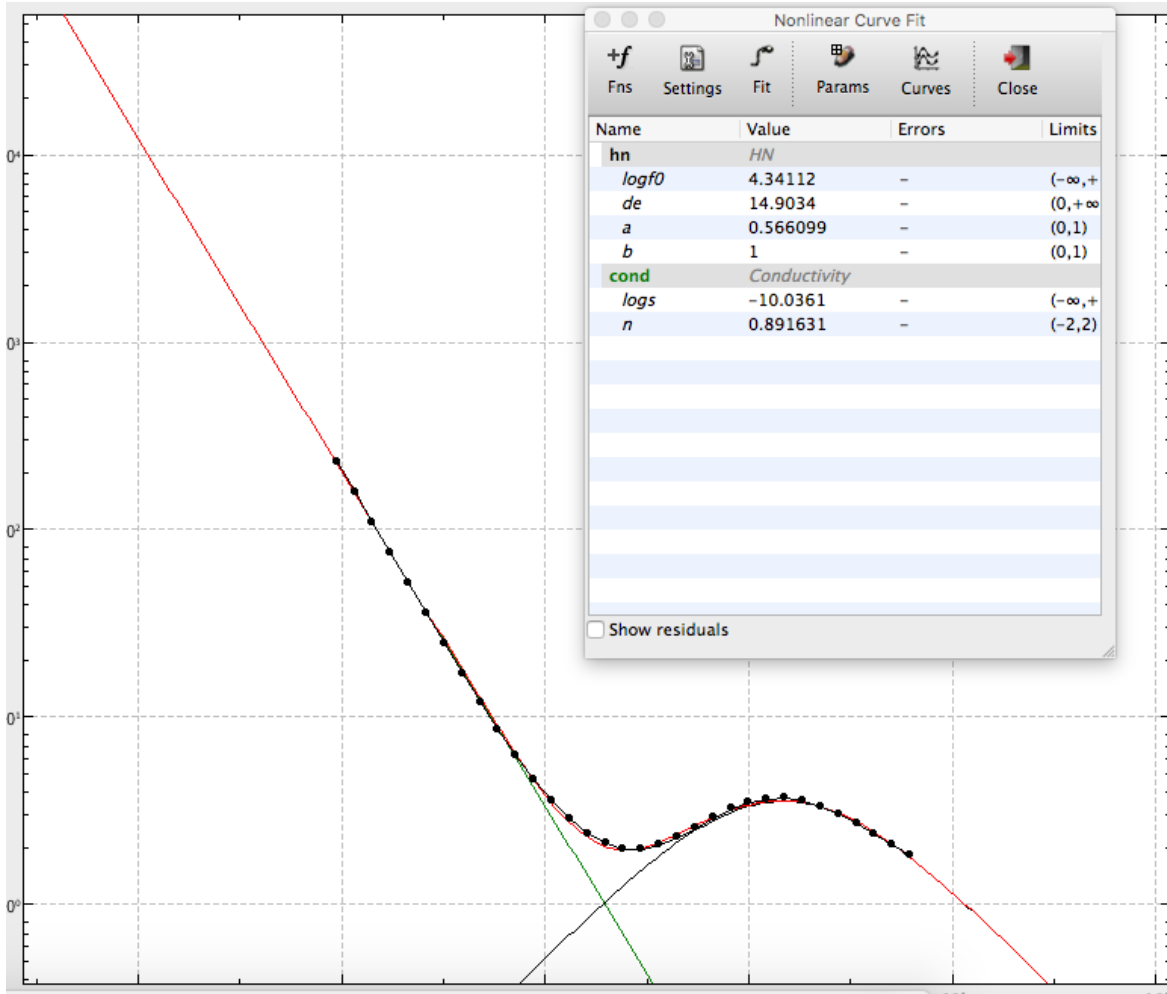


Figura 4.8 Paràmetres del terme de conductivitat i del terme de HN de la funció del fit (Grafity)

Com es pot observar en Figura 4.8, es representa el logaritme de la part real i la part imaginària en funció del logaritme de la freqüència amb només un pic descrit per la funció HN. A baixa freqüència el increment de ϵ'' és degut a la conductivitat. El pendent de l'increment està determinat per l'exponent N de la funció del *Grafity*, on normalment és 1.

Els paràmetres són determinant per l'ajust als punts experimental en l'espectre de pèrdua, per cada terme de la funció de fit escollida. Els paràmetres per cada terme que representa un procés són:

- **d_eps($\Delta\epsilon$):** és la diferència entre ϵ' a la freqüència 0 (ϵ_s) i ϵ' a la freqüència infinita (ϵ_∞). És proporcional a l'àrea per sota del pic de l'espectre de pèrdua ϵ'' . El que varia és l'alçada de pic.
- **Tau(τ):** Temps de relaxació. Varia la posició del pic, és important tenir en compte que per valor no massa petits d' α i β , τ és la inversa de la freqüència.

- **eps_i (ϵ_∞):** Epsilon infinit. Aquest paràmetre dona el valor de ϵ' a freqüència infinita. En canvi, el paràmetre no participa en ϵ'' , només serveix per poder ajustar la part real de la permitivitat, doncs, no és un paràmetre que es té en compte.
- **Aplha(α):** Aquest paràmetre de forma especifica el pendent de la banda de baixa freqüència de la relaxació en el pic de pèrdua (part esquerra del pic) en una representació log-log per el model HN. Si es modifica aquest paràmetre es veu modificada la obertura del pic.
- **Beta(β):** és un paràmetre d'asimetria, i $-\alpha\beta$, és el pendent a alta freqüència del pic de pèrdua (part dreta del pic) en una representació log-log en el model HN. Beta varia també la obertura del pic.

Els paràmetres emprats en el terme de conductivitat del fit que poden variar són:

- **SO(σ_0):** Sigma 0, és la conductivitat en corrent continuu. Només ajuda al ajust de ϵ'' , ja que fa referència a la pèrdua dielèctrica deguda a la conductivitat.
- **Exp(N):** Factor exponencial(12) i descriu la dependència que té la conductivitat amb la freqüència. Participa només en l'ajust de ϵ'' .

Quan es fa l'ajust, el programa *Grafity* intenta optimitzar automàticament tots els paràmetres (menys els que s'han fixat), variant els seus valors, fins que la desviació mitjana quadràtica MSD (mesura la desviació entre la funció amb la que s'ajusten els punts experimental i els punts teòrics) entre la funció del fit i l'espectre de la permitivitat imaginària és mínima. A continuació, el MSD utilitzant un terme de conductivitat i un HN, es defineix a l'Equació 4.37.

$$MSD(\sigma_0, N, \Delta\epsilon, \epsilon_\infty, \tau, \alpha, \beta) = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^I [\epsilon''(\omega_i, \sigma_0, N, \Delta\epsilon, \epsilon_\infty, \tau, \alpha, \beta) - \epsilon''_{mes}(\omega_i)]^2}}{i - 1}$$

Equació 4.37 Desviació mitjana quadràtica

On, ϵ''_{mes} és la permitivitat imaginària dels punts experimentals. La suma es fa per tots els punts que s'han mesurat.

Quan s'han ajustat tots els espectres experimentals en tot el rang de temperatures que s'ha volgut estudiar, les dades s'exporten al programa *Origin*, on es fa la representació dels resultats. Per tal de poder visualitzar la dinàmica de les molècules i poder saber la temperatura vítria es representa el $\log(\tau)$ vs $1000/T$.(7)

4.2. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

La tècnica *Differential Calorimetry scanning* (DSC) és utilitzada per poder determinar a quina temperatura hi ha una transformació de fase, per exemple ens ajuden a determinar un procés de cristallització, temperatura de fusió (T_m) o la temperatura vítria (T_g) on en aquest treball es centra. La DSC és una tècnica termoanalítica que mesura la diferència de calor entra una mostra i una referència com a funció de la temperatura. La referència, normalment buida, ha de tenir una capacitat calorífica ben definida en el rang de temperatures on es durà a terme el escombrat.

La tècnica esta dissenyada per tal que la temperatura de la mostra augmenti linealment en funció del temps. La mostra i la referència s'ha de intentar mantenir a la mateixa temperatura.

Les dues càpsules s'escalfen amb un calefactor o refrigerant, hi ha un sistema que comprova si hi ha alguna diferència de temperatura entre les dues càpsules. Si a la mostra es dur a terme un procés exotèrmic o endotèrmic, l'instrument el comença amb una aportació de energia per tal de mantenir les càpsules a la mateixa temperatura. Per tant, la tècnica compara el flux de calor entre la mostra i la referència i calcula la quantitat de calor absorbida o despresa per la mostra.

En al aparell utilitzat en aquest projecte, Figura 4.9, a més a més dels calefactores constà d'un sistema de refrigerant que té un rang de operacions entre 183 k (-90°C) a 823K (550°C). En aquest treball la velocitat de refredament o escalfament ha sigut 10°C/min.



Figura 4.9 Fotografia DSC

La preparació de les mostres per dur a terme aquest treball ha sigut la següent:

Primer de tot s'ha mesurat el pes del *pan* (base de alumini on col·locar la mostra), seguidament s'ha afegit una petita quantitat de la mostra, prèviament creada en el laboratori, en el *pan* . Deixant-la reposar durant un 30 –90 minuts per tal que s'evapori la major part del dissolvent en la mesura possible, i tornem a pesar el *pan* més la quantitat que quedi de la mostra. Finalment es col·locar el *lid* (tapa de alumini) es pesa, i el conjunt es premsa. Es fa un petit forat a la càpsula per tal que se'n puguin anar els dissolvents que pot contenir la mostra. Una vegada que s'ha introduït la mostra al calorímetre, obrim el programa *TA instrument explore* , per tal de especificar el pes de la mostra, el rang de temperatures a estudiar, i la velocitat en que volem refredar o escalfar la mostra.

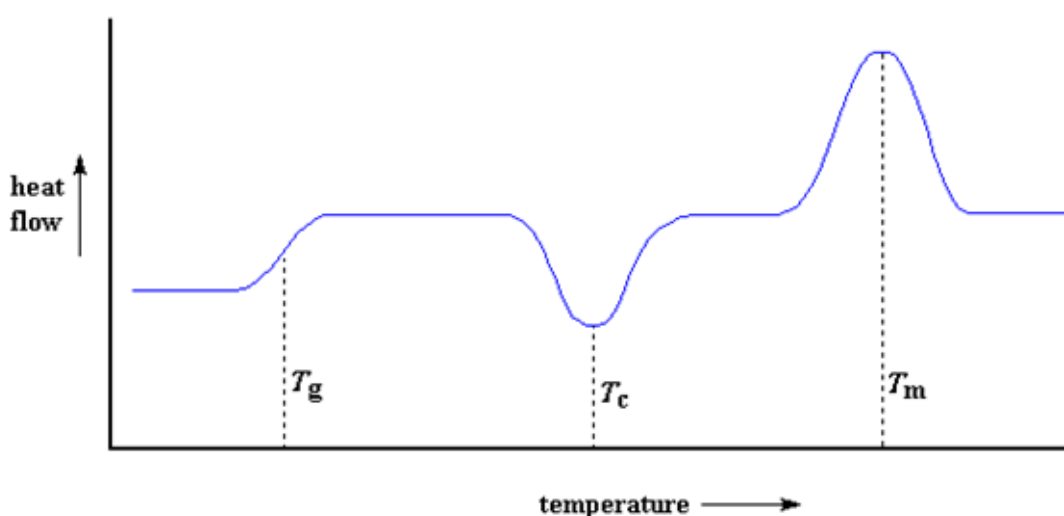


Figura 4.10 Termograma de DSC obtingut escalfant un sòlid amorf(12)

Com es mostra Figura 4.10, un exemple del que s'obté escalfant una mostra. La transició vítria se identifica com T_g , apareix com un esglaó en la línia base de la senyal del DSC registra. Això es degut, a que la mostra experimenta un canvi en la capacitat calorífica sense que es dugui a terme un canvi normal de fase. Per sota de la temperatura T_g la mostra es troba en fase amorfa, per sobre d'ella és un líquid subrefredat. Si es va augmentat la temperatura arribem al a temperatura on cristal·litza T_c , aquest procés és exotèrmic. Finalment, si continuem escalfant ens trobem amb la temperatura de fusió T_m , on la mostra cristal·lina fon, correspon a un procés exotèrmic i com es pot veure correspon a un pic en el diagrama. (12)(13)

4.3. Thermogravimetric analysis (TGA)

Aquest dispositiu *Thermogravimetric analysis* s'utilitza quan el pes de la mostra canvia amb la temperatura. Aquesta mesura dona informació sobre fenòmens físics com transició de fases, absorció, desorció com també fenòmens químics. El dispositiu va mesurant contínuament la massa durant el temps en què la temperatura de la mostra canvi durant el temps. La massa, temperatura i el temps són les tres mesures bases, encara que moltes altres mesures es poden derivar a partir de les tres.

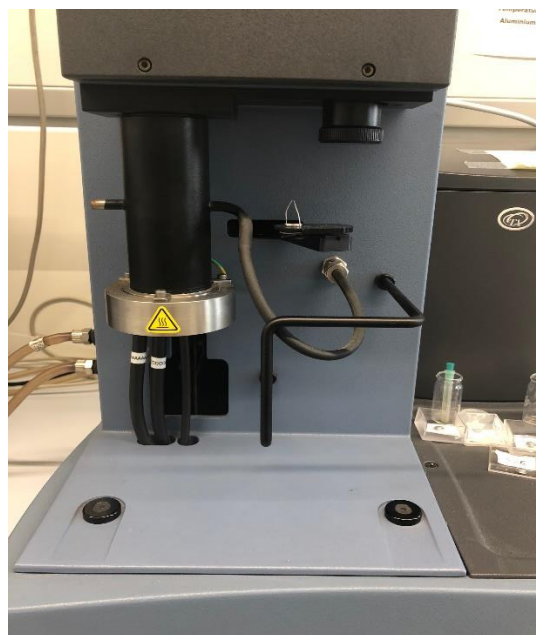


Figura 4.11 Imatge TGA

El dispositiu consisteix en una balança precisa on penja la mostra dintre de un forn amb control de la temperatura, Figura 4.11. Normalment, la temperatura augmenta en un radi constant $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, en aquest cas fins a la temperatura desitjada. La recollida de dades mostra un gràfic on el percentatge inicial esta en el eix Y versus la temperatura o temps en el eix X.

El ús del TGA en el nostre treball s'ha utilitzar per poder determinar si els dissolvents tant com el cloroform i el dimetilformamida evaporen completament, en aquest cas per poder-ho comprovar s'ha hagut de tornar a fer la mesura anterior per veure que no havia cap canvi en la massa. Un altre ús seria saber si el nostre compost actiu *Nordiazepam* s'evapora en el algun moment i a on.

4.4. Preparació de les mostres

El procediment seguit per preparar les co-dissolucions de Nordiazepam en àcid polilàctic consta de tres passos:

Primer de tot s'ha dissolt el PLA amb cloroform i s'ha deixat en agitació (amb un agitador magnètic) durant 24 hores. Una vegada que el PLA s'ha dissolt completament, s'ha dut a terme a la preparació del Nordiazepam. El Nordiazepam s'ha dissolt mitjançant el dissolvent dimetilformamida. Seguidament, una vegada dissolt el Nordiazepam s'ha afegit a la dissolució de PLA en Cloroform. Es segueix el mateix procés per totes les mostres preparades, tenint en compte la proporció que es vol obtenir en tot moment.



Figura 4.12 Imatge de les dissolucions del 20%NOR, 40%NOR i 80%NOR-PL(D'-L')A

En el treball s'ha preparat varies mostres de diferents concentracions, 2,5% nord-PLA, 5% nord-PLA, 10%NOR-PLA, 20%NOR-PLA, 40%NOR-PLA, 60%NOR-PLA, 80%NOR-PLA, 20%NOR-PL(L,D)A, 60%NOR-PL(L,D)A, 80%NOR-PL(L,D)A. Les co-dissolucions tenen una aparença líquida homogènia, incolora i translúcida, Figura 4.12.

El PLA que s'ha utilitzat ha sigut un industrial comú, per l'altre banda també s'ha fet ús del PLA sintetitzat en el laboratori (D,L; 50:50). La avantatge del PLA sintetitzat és que no cristal·litza. Encara que en totes les dissolucions per poder-les tractar s'ha tingut que arribar fins el punt de fusió del dimetilformamida (153°C), que està poc per sota de la temperatura de fusió del PLLA (170°C). Tot i així, per poder preparar la mostra pel dielèctric en el cas del PLLA s'ha d'escalfar fins la seva temperatura de fusió, en canvi utilitzat el PL(L-D)A només s'ha d'escalfar fins la temperatura on els dissolvent s'evaporen(150°C).

5. Resultats

5.1. Resultats TGA

Primer de tot es va fer un estudi de les mostres en el TGA per saber en quin punt els dissolvents s'evaporaven i per tal de saber en quina temperatura es pot constatar que no hi ha dissolvent.

S'introdueix una quantitat de la mostra en un *pan*, i es posa en funcionament el TGA. S'ha programat per tal que el aparell mesuri fins a 250°C, escalfant a un ritme de 10°C/min des de una temperatura ambient, i després s'ha disminuït la temperatura fins a 50°C a la mateixa velocitat 10°C/min. Amb la mostra de concentració 10%NOR-PLA, s'ha obtingut la gràfica que es mostra a la Figura 5.1.

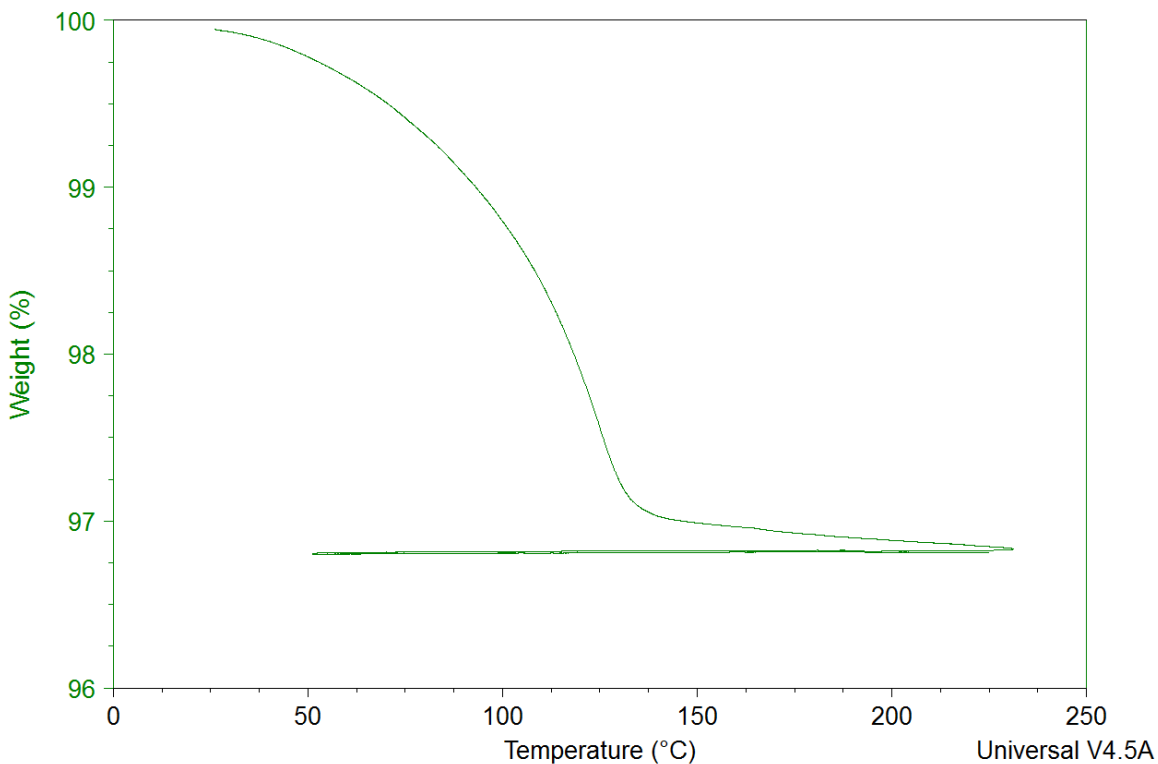


Figura 5.1 Resultat TGA 10%NOR-PLA

Tal com es pot observar, a mesura que la temperatura va augmentat el pes de la mostra va disminuint. Això és degut a que els dissolvent que es van utilitzant s'han anat evaporant. A partir de 160°C (la temperatura de ebullició del dissolvent menys volàtil, la dimetilformamida, és 153°C) s'observa que el percentatge de massa amb prou feines disminueix. Al moment de preparar les mostres per fer els experiment la temperatura que haurem de assolir per tal que no hi hagi dissolvent serà de 150°C aproximadament.

5.2. Resultats Tècnica Differential Scanning Calorimetry (DSC)

La preparació de la mostra per aquesta mesura consisteix en introduir una petita quantitat de mostra en una càpsula, reposar la mostra durant 24 hores, per tal que una gran part del dissolvent s'evapori. Passades aquestes 24 hores, acabar la càpsula amb una tapa i fer-li una petita obertura per tal de que permetre l'evaporació dels dissolvents en cas que encara hi quedin.

Aquesta tècnica permet fer escombrats de temperatura, per poder identificar on es produeix una transformació de fase o, com en aquest treball, la temperatura de transició vítria.

Per poder dur a terme el anàlisi, primer de tot la mostra es refreda fins els 0°C, i s'escalfa fins el 250°C (temperatura a la que el fàrmac ja està fos). Aquest procés es fa tres vegades per tal de d'obtenir 3 cicles, el primer per eliminar el dissolvent, i els dos últims per poder comprovar la veracitat dels resultats. La velocitats de refredament i la d'escalfament són constants al llarg de tot l'anàlisi, (10°C/min).

5.2.1. Substàncies pures

Com s'ha mencionat abans, en aquest treball s'ha utilitzat dos polímers del mateix compost però amb diferents isòmers òptic. A continuació es representa la resposta obtinguda utilitzant el DSC amb una mostra de PLLA (industrial) i PL(L-D)A sintetitzat al laboratori.

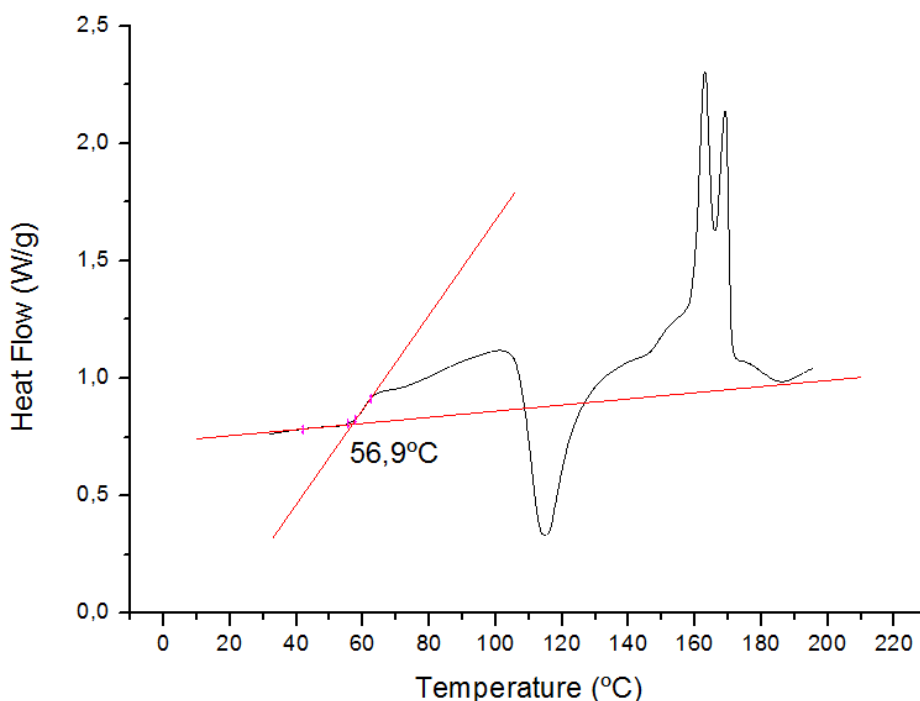


Figura 5.2 DSC PLLA

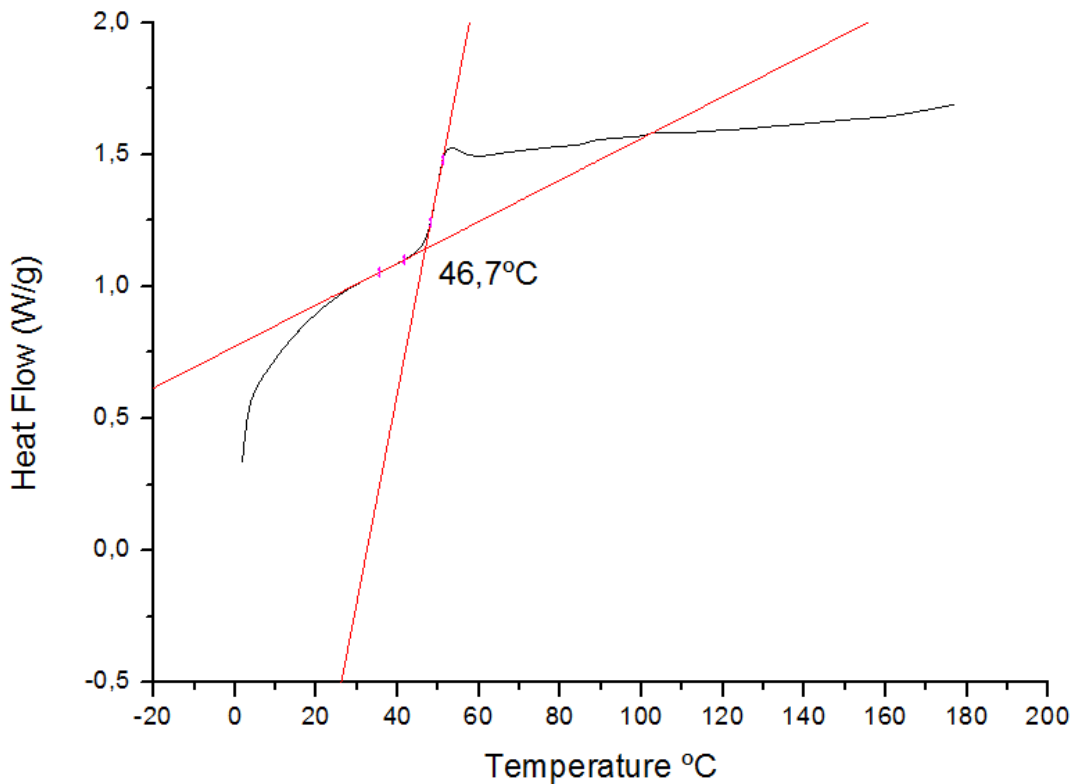


Figura 5.3 DSC PL(L-D)A

Tal i com es pot observar a la Figura 5.2, el PLLA cristal·litza al voltant de 110°C , i la seva temperatura de fusió és de $150\text{--}160^{\circ}\text{C}$. En canvi en la Figura 5.3, el PL(L,D)A no hi ha cristal·lització ni tampoc fusió, és totalment amorf. També es pot observar una diferència en quant a la T_g , en el cas del PLLA és de $56,9^{\circ}\text{C}$, i al PL(L,D)A és de $46,7^{\circ}\text{C}$, hi ha una diferència de 10°C . Això és degut a la diferència de isòmers òptics, en el cas de PLLA està compostat únicament de monòmers L. Per l'altre banda, el PL(L,D)A està format de monòmers 50% L i 50% D. El fet que no hi hagi el mateix enantiòmer crea més volum lliure ja que és més desordenat localment. Per tant, és més fàcil que les cadenes polimèriques es poden moure a temperatura més baixa, el que explica la T_g menor. El desordre intrínsec de les cadenes de PL(L,D)A es responsable també del fet que aquest copolímer no és capaç de formar una fase cristal·lina ordenada (i per això no cristal·litza).

A continuació, es mostra el resultat obtingut amb el DSC de la fàrmac *nordiazepam pur*.

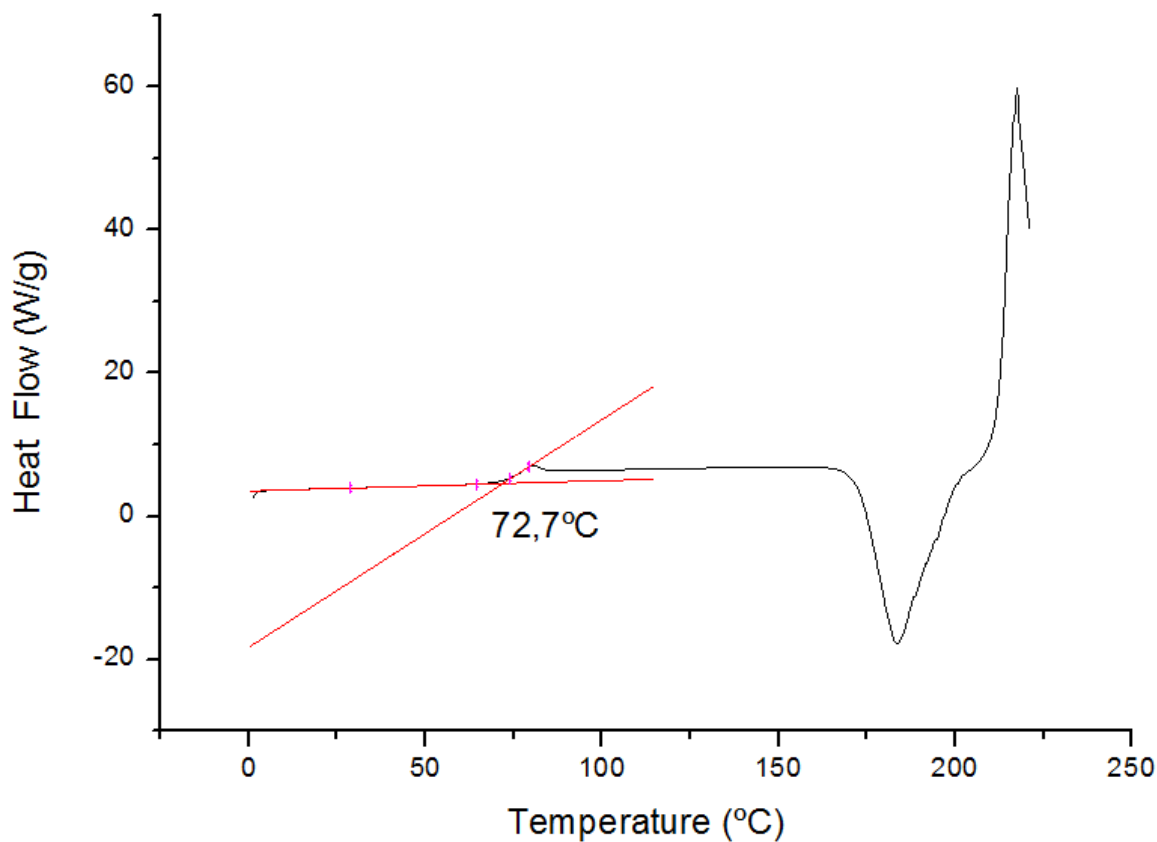
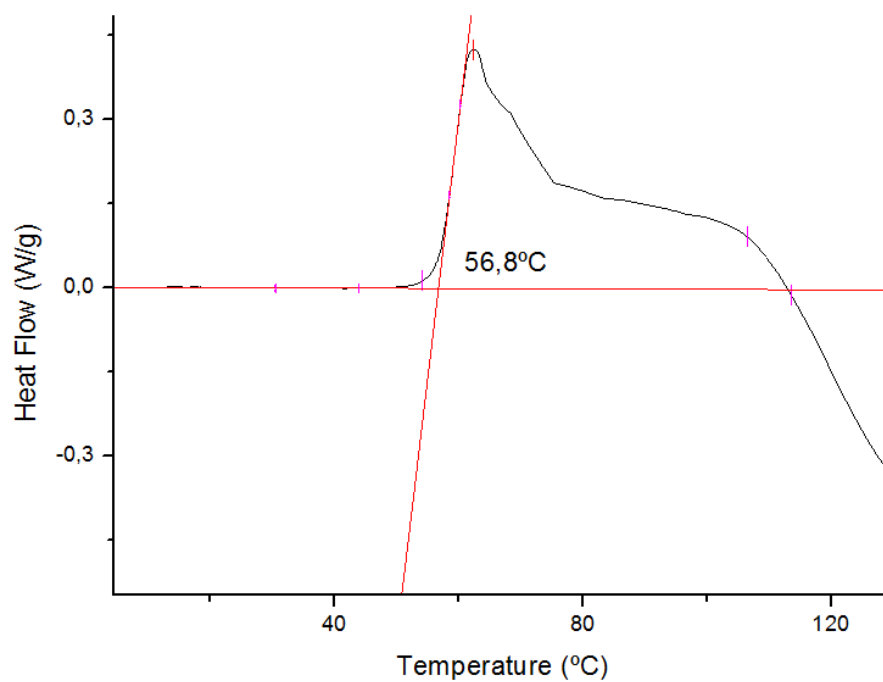
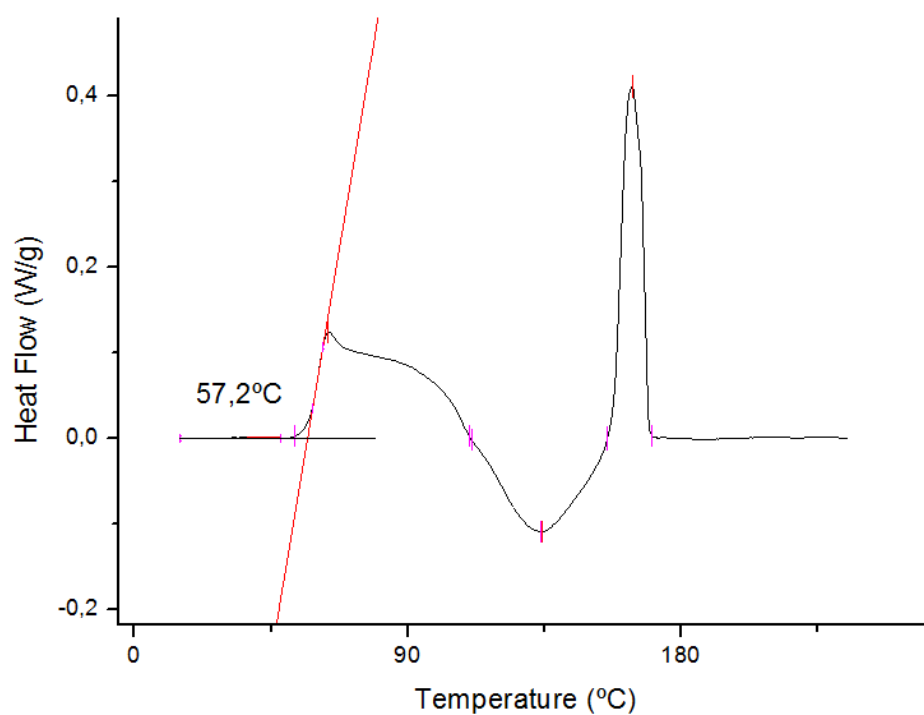


Figura 5.4 DSC nordiazepam

Com es pot observar a la Figura 5.4, la T_g del compost actiu és bastant més elevat que el del PLLA o del PL(D'-L')A, al voltant de 72,7°C. A més alta temperatura, el fàrmac a la fase de líquid subrefredat comença a cristal·litzar al voltant de 175°C. El punt de fusió del Nordiazepam és al voltant de 214-217 °C, com s'observa a la figura.

5.2.2. Mostres amb PLLA

A continuació, es mostra els gràfics obtinguts del aparell DSC de les mostres binaries obtingues a partir de les co-dissolucions de PLLA i el fàrmac.

*Figura 5.5 DSC 2,5%NOR-PLLA**Figura 5.6 DSC 5%NOR-PLLA*

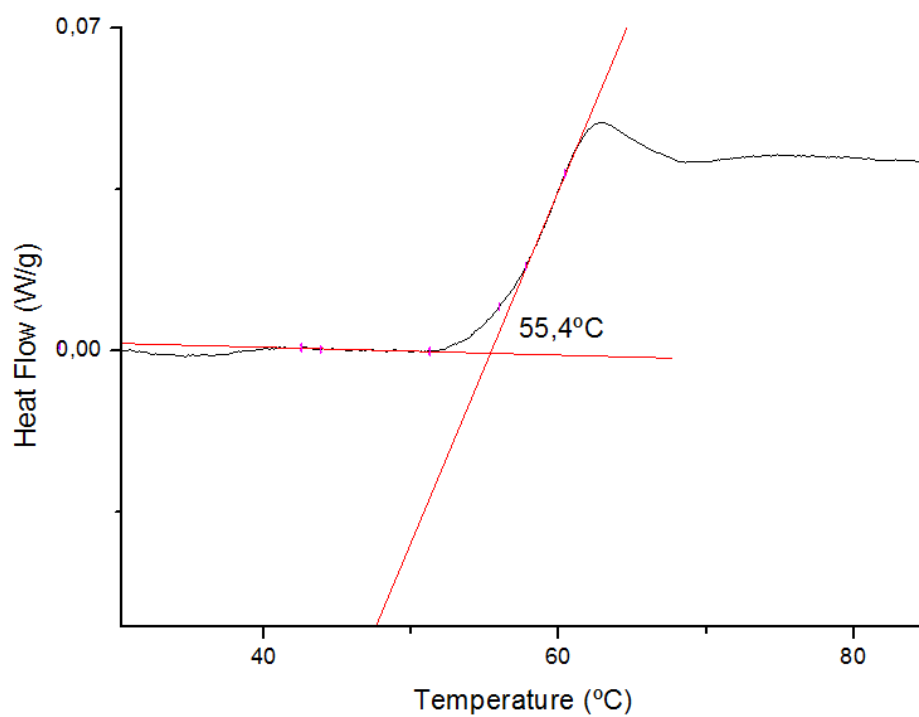


Figura 5.7 DSC 10%NOR-PLLA

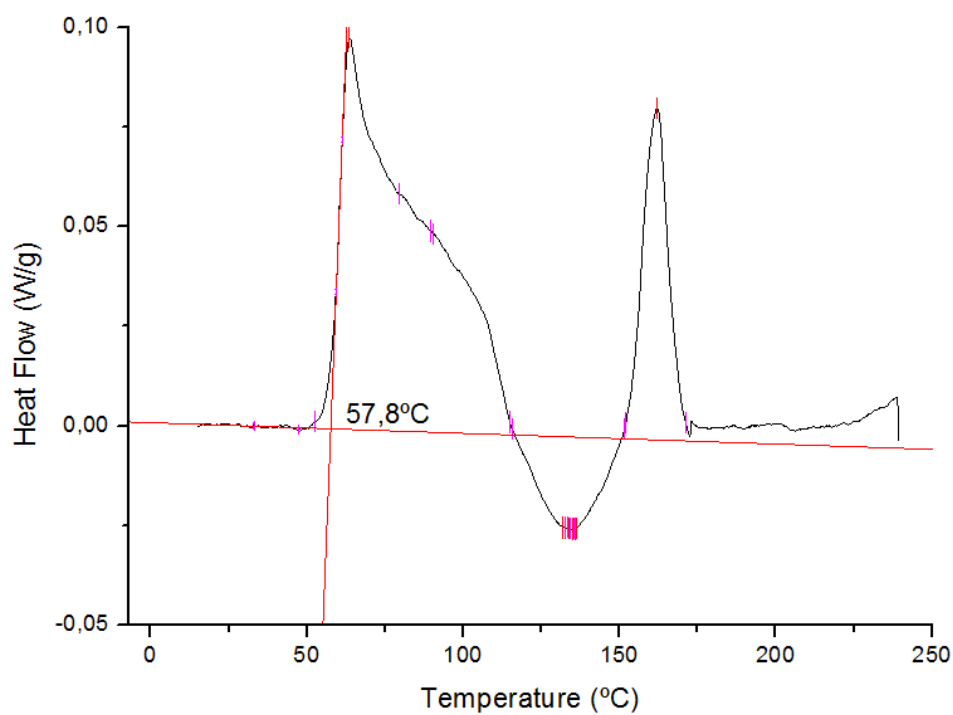


Figura 5.8 DSC 20%NOR-PLLA

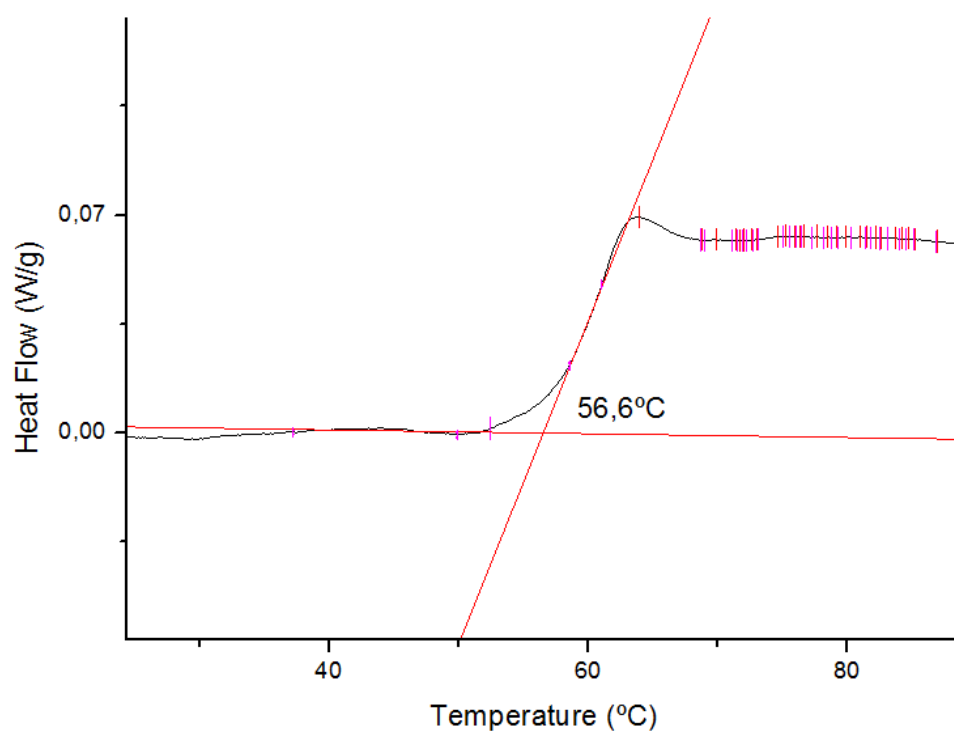


Figura 5.9 DSC 40%NOR-PLLA

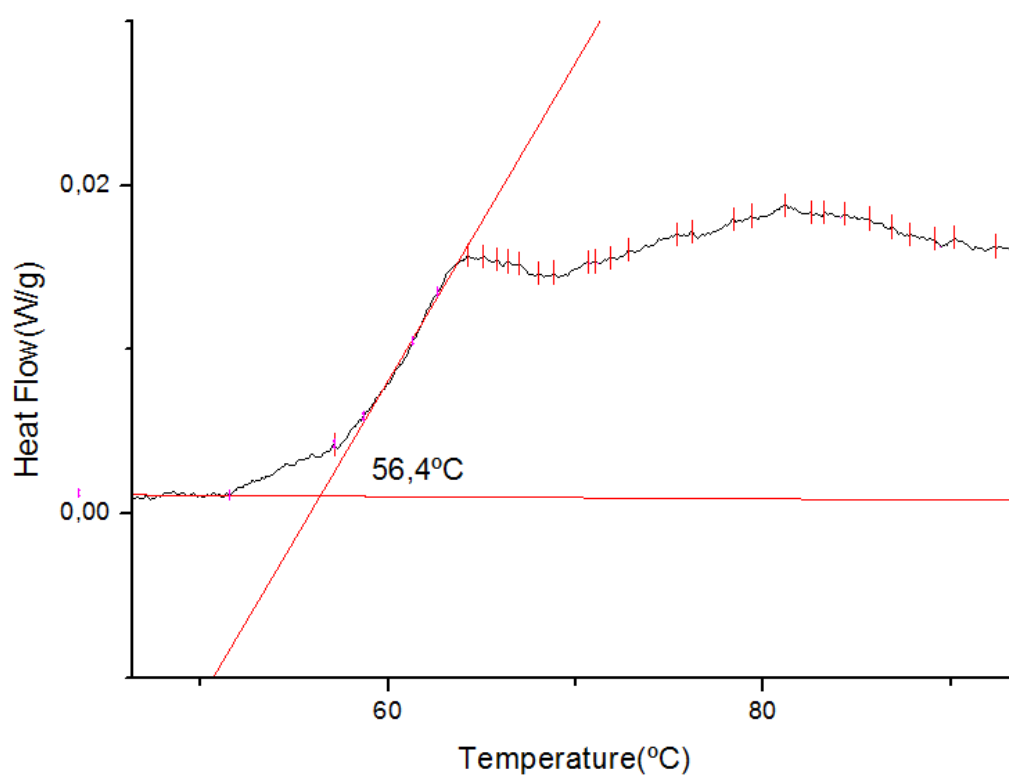


Figura 5.10 DSC 60%NOR-PLLA

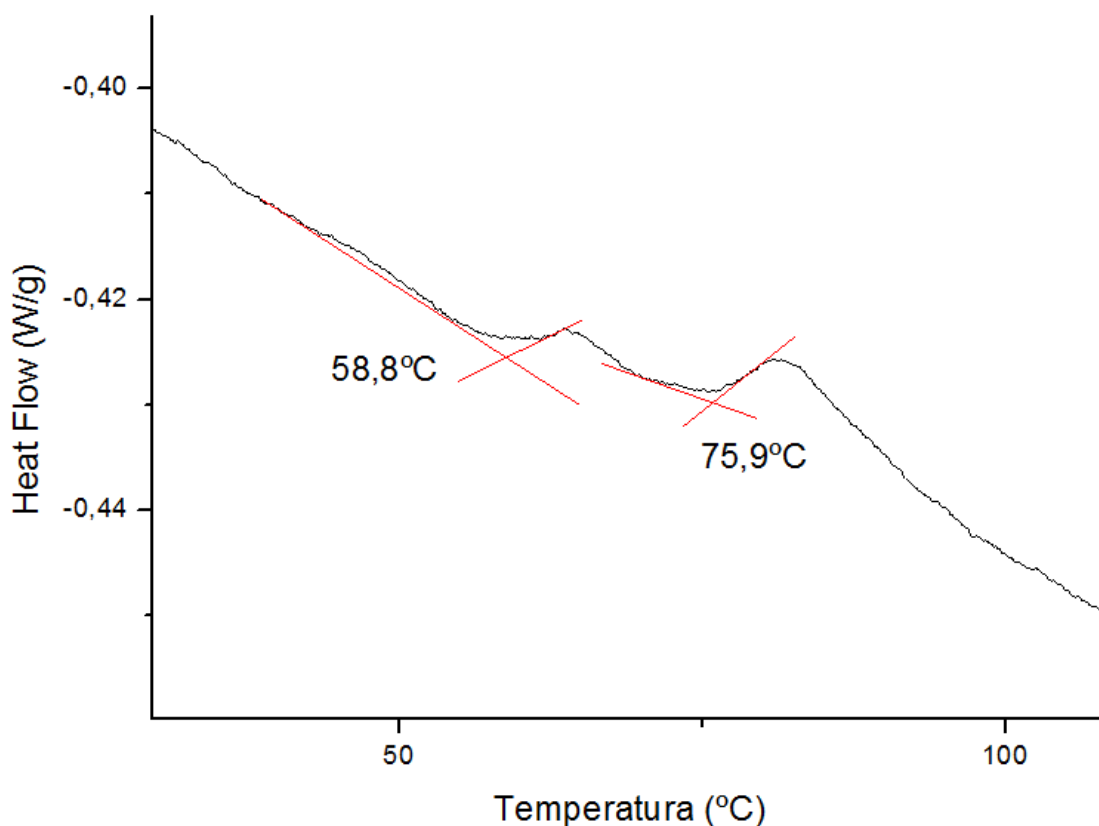


Figura 5.11 DSC 80%NOR-PLLA

Tal com es pot observar en la Figura 5.5 fins Figura 5.9, fins a una concentració del 40% en pes del fàrmac només s'observa clarament una única T_g , en canvi en Figura 5.11 (80% en pes del Nordiazepam) es poden observar dos transicions vítries, la primera correspon al PLLA i la segona al compost actiu. En el cas de la Figura 5.10, s'observa que no és pot concloure si a temperatures més elevades no hi ha existència de una T_g deguda el fàrmac, ja que hi ha una petita pertorbació que podria ser degut a la transició vítria.

La Taula 5.1, recull totes les dades presentades anteriorment. Per les mostres amb composició 0%NOR fins 60%NOR, el valor de T_g és semblant, i la variació que s'aprecia respecte a la T_g del PLLA pur és mínima. En canvi, a la mostra de 80%NOR- PLLA; hi ha dos T_g , com s'ha comentat anteriorment. Això és degut a la separació de fases entre el Nordiazepam i el PLLA, ja que la quantitat de fàrmac és molt elevada i no és "dissol" del tot en el PLLA.

Taula 5.1 DSC Resum mostres PLLA

MOSTRA	T _g (°C)
PLLA	56,9
2,5NOR-PLLA	56,8
5%NOR-PLLA	57,2
10%NOR-PLLA	55,4
20%NOR-PLLA	57,8
40%NOR-PLLA	56,6
60%NOR-PLLA	56,4
80%NOR-PLLA	58,8 i 75,9
NOR	72,7

5.2.3. Mostres amb PL(L-D)A

Posteriorment, s'han analitzat les mostres fetes amb el PL(L-D)A i el compost farmacèutic.

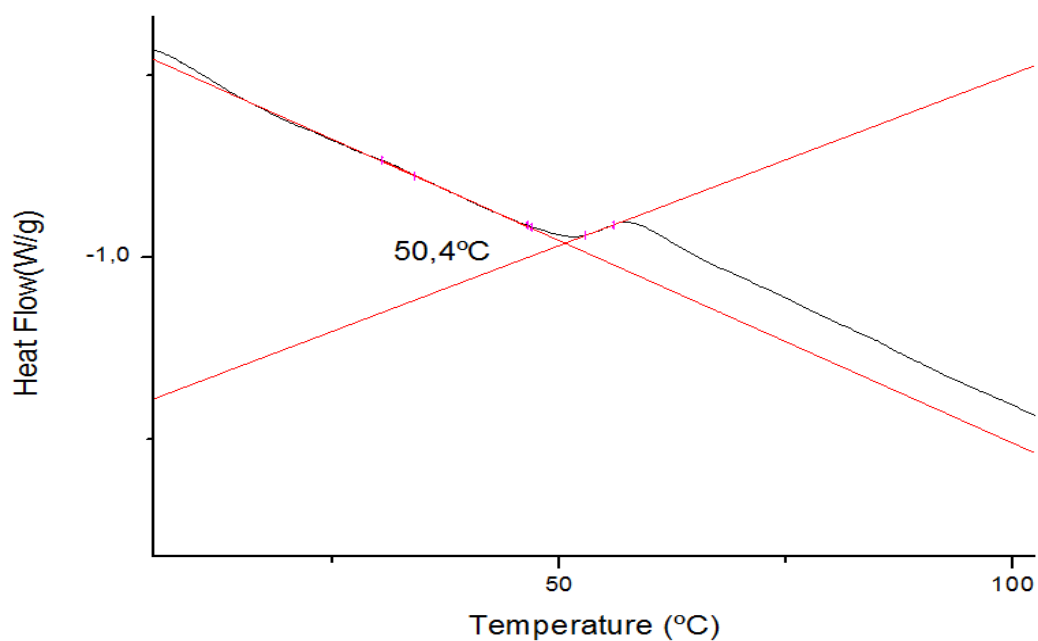


Figura 5.12 DSC 20%NOR-PL(L,D)A

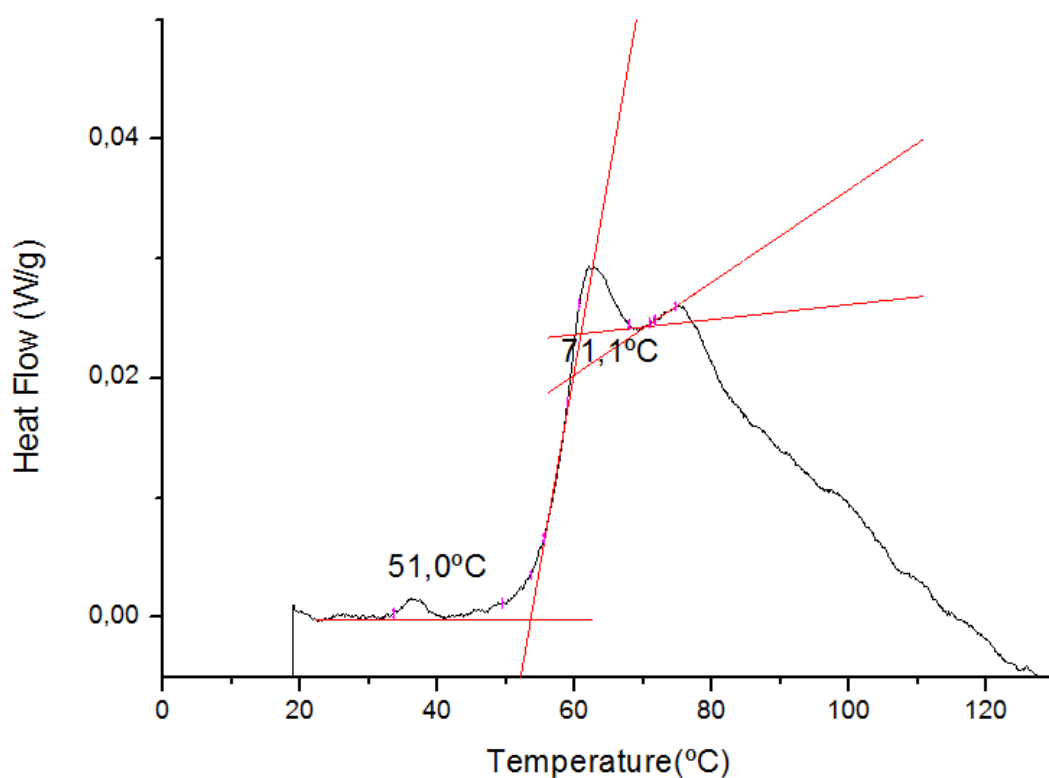


Figura 5.13 DSC 60%NOR-PL(L,D)A

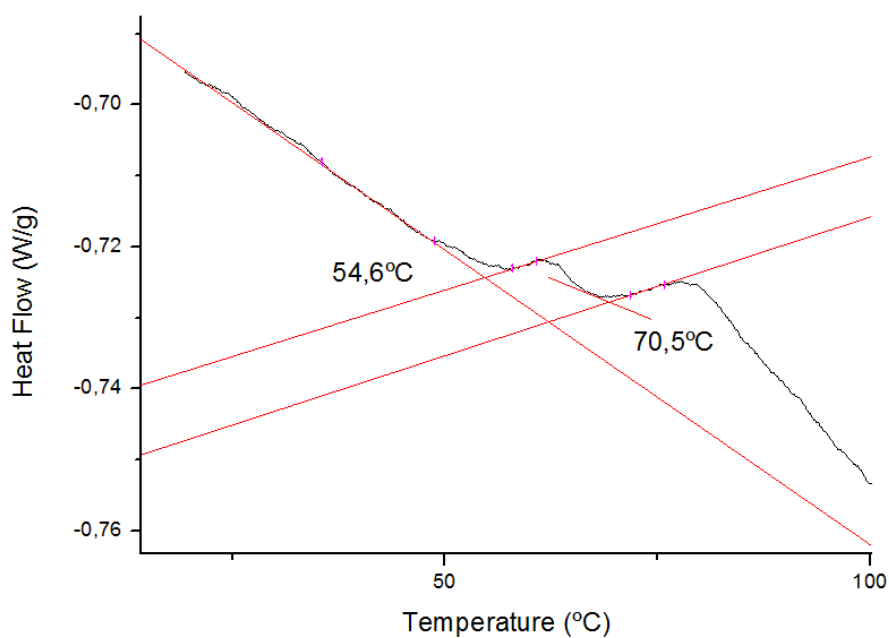


Figura 5.14 DSC 80%NOR-PL(L,D)A

Tal com es mostra a les Figura 5.12, Figura 5.13i Figura 5.14, a partir del 60% apareix dues T_g , separació de fases.

Taula 5.2 Resum DSC mostres PL(L,D)A

MOSTRA	$T_g(^{\circ}\text{C})$
PL(L,D)A	46,7
20%NOR-PL(L,D)A	50,4
60%NOR-PL(L,D)A	51,4 i 70,1
80% NOR-PL(L,D)A	54,6 i 70,5
NOR	72,7

En la Taula 5.2 s'observa que hi ha una diferència important entre la T_g del PL(L,D)A i la T_g més baixa en les mostres de 60% i 80%, això pot ser degut a la influència del Nordiazepam en el PL(L,D)A que provoca un augment de temperatura de la T_g .

5.3. Resultats de la tècnica d'espectroscòpia dielèctrica

Primer de tot la mostra s'introdueix entremig d'un condensador que consisteix en dues plaques metàl·liques planes i paral·leles, amb un *spacer* de 50 μ m. Es calenta la mostra per tal de poder eliminar el dissolvent al voltant de 160°C, també per tal que la mostra estigui en estat líquid i posteriorment refredant-la suficientment ràpid perquè no cristal·litzi. Una vegada preparada la mostra, s'ha introduït la mostra en el criòstat. El rang de freqüències que s'ha estudiat és de 10² fins a 10⁻²Hz. Els espectres s'han mesurat cada 5°C o 2°C.

A continuació, es presenten els espectres dielèctrics de les mescles analitzades: 20%NOR-PL(L,D)A, 80%NOR-PL(L,D)A. Totes les mostres s'han refredat per sota dels 0°C i posteriorment s'han escalfat.

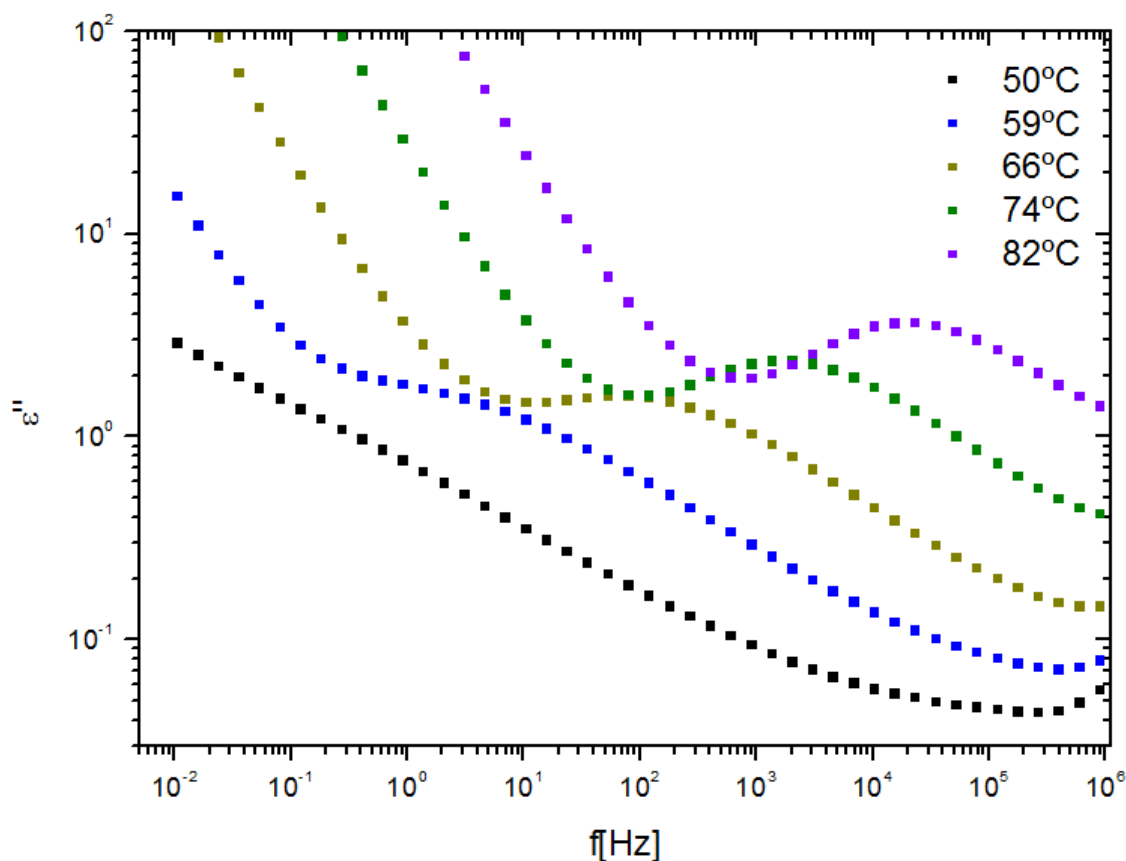


Figura 5.15 Espectres dielèctrics: 20% NOR-PL(L,D)A

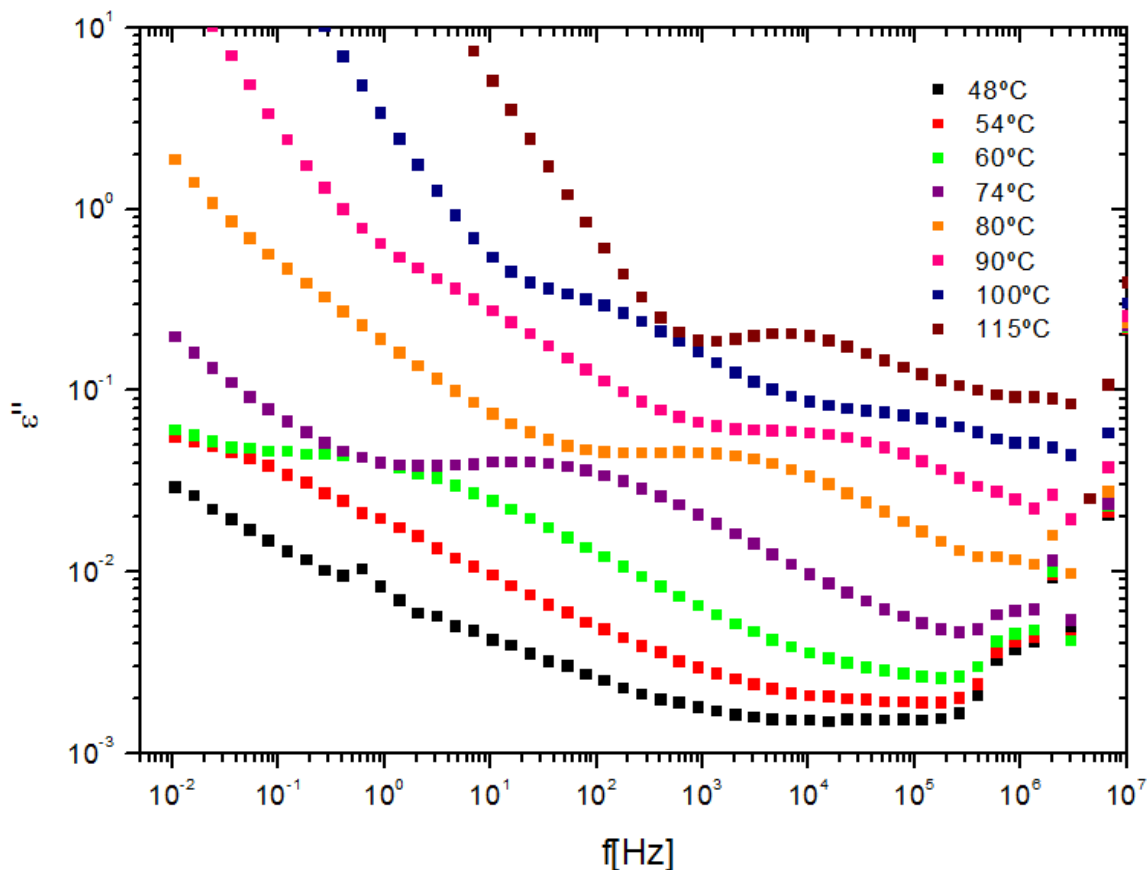


Figura 5.16 Espectres dielèctrics: 80%NOR-PL(L,D)A

En la Figura 5.15, s'observa un pic bastant ampli en freqüència, que es comença a visualitzar a una temperatura de 50°C. Aquest pic es desplaça a més alta freqüència a mesura que la temperatura augmenta, això es degut a que l'energia tèrmica de les molècules augmenta fent que incrementi el seu moviment. Aquest pic correspon a la relaxació α , el moviment estructural cooperatiu de totes les molècules, que implica la reorientació del seu moment dipolar sencer. També s'observa un gran nivell de conductivitat, això es degut a les càrregues lliures que es desplacen, produint un corrent de polarització, que se suma al corrent produït per l'orientació dels dipols existents en el material. Només s'ha detectat una única relaxació primària (α), això indica que la mostra és homogènia, i s'ha obtingut una dispersió molecular del Nordiazepam en el PL(L,D)A. En canvi, en la Figura 5.16 es poden observar dos moviments diferents de relaxació primària. Aquest fet és degut a una separació de fases. La primera relaxació, que s'observa a temperatures inferior, correspon al moviment segmental del PL(L,D)A; la segona relaxació, que es veu a temperatures majors, correspon al moviment cooperatiu de relaxació del Nordiazepam. Això vol dir que quan augmenta la temperatura, al tenir una mostra amb dos fases(substàncies) separades, les molècules de la substància amb T_g més baixa es començaran a moure abans que l'altre. En les Figura 5.15 i Figura 5.16, el valor del *strength* dielèctric va augmentant

a mesura que la temperatura augmenta. El $\Delta\epsilon$ està associat amb el número de molècules que estan efectant la relaxació(veure Equació 4.9).

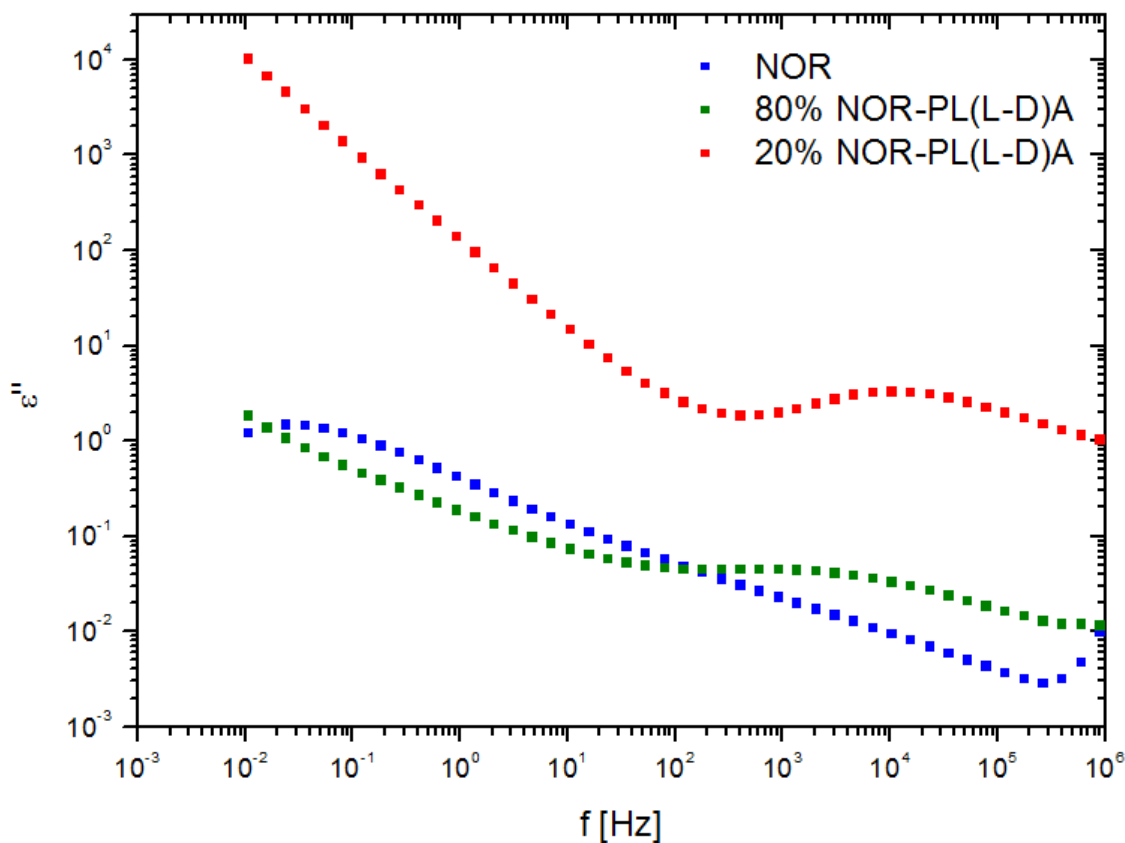


Figura 5.17 Espectres dielèctrics Temp. 353K (80°C)

S'ha realitzat una comparació dels espectres mesurats a la mateixa temperatura (80°C, a prop de la T_g del Nordiazepam pur) a les diferents mostres (Figura 5.17). Al Nordiazepam pur, el màxim de pèrdua de pic es troba en una freqüència molt menor la que correspon a la mostra homogènia 20% NOR-PL(L-D)A i fins i tot de la relaxació de fase rica en Nordiazepam a la mostra de 80% NOR-PL(L,D)A. Això vol dir que la T_g més alta de les dues que presenta la mostra 80% NOR-PL(L,D)A serà més baixa que la del Nordiazepam pur.

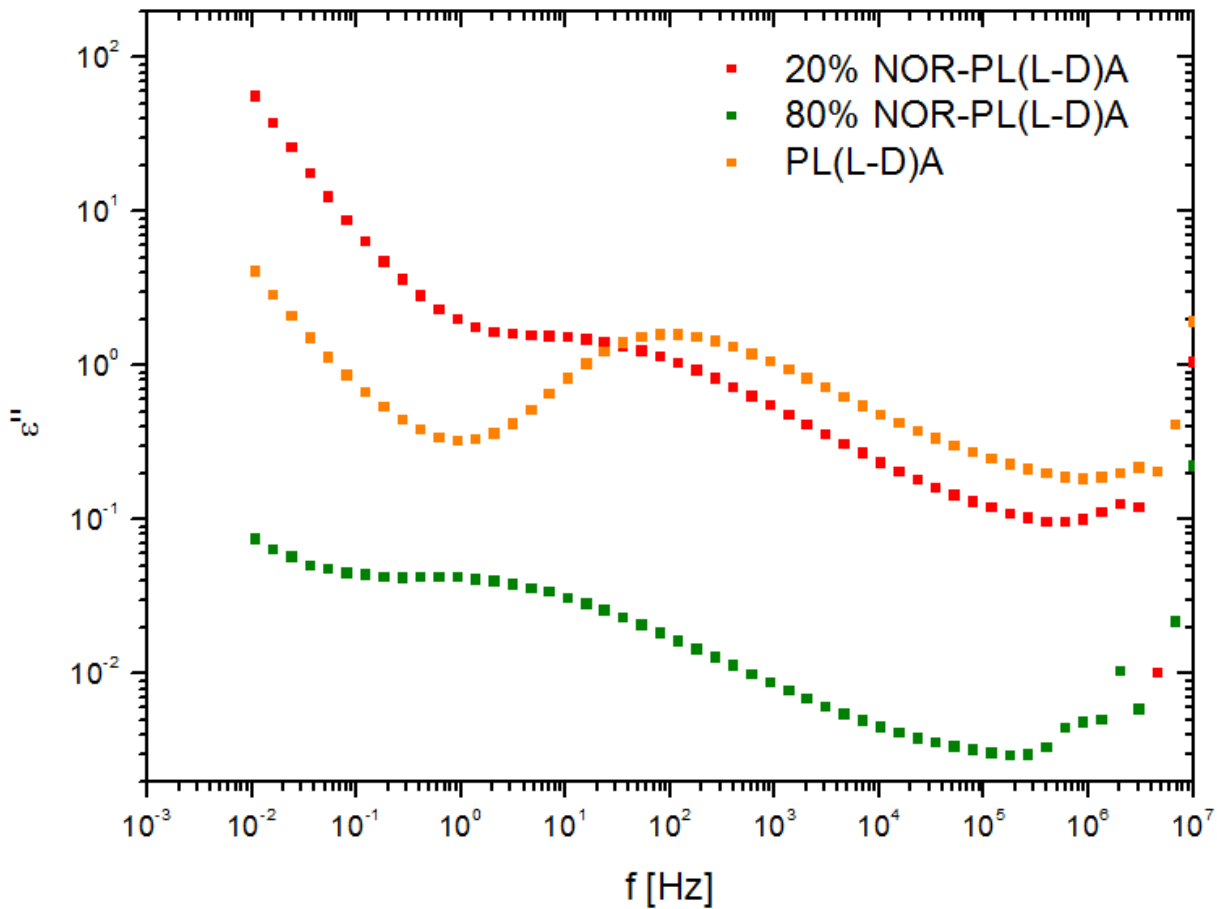


Figura 5.18 Espectres dielèctrics Temp.335K(62°C)

També s'ha realitzat la mateixa comparació per a la Temperatura de 62°C (Figura 5.18). En aquest cas s'ha comparat amb PL(L,D)A pur. La freqüència de màxima de pic de pèrdua és més baixa en la mostra de 80%NOR-PL(L,D)A, que a la mostra 20%NOR-PL(L,D)A, i ambdues són inferiors a la freqüència de la relaxació primària al PL(L,D)A pur. Això pot ser degut a la influència del Nordiazepam en el component, ja que el Nordiazepam té una T_g més alta i per tant, la seva presència a la matriu de PL(L,D)A tendeix a augmentar la T_g del polímer, que apareix a freqüència més baixa a la mateixa temperatura.

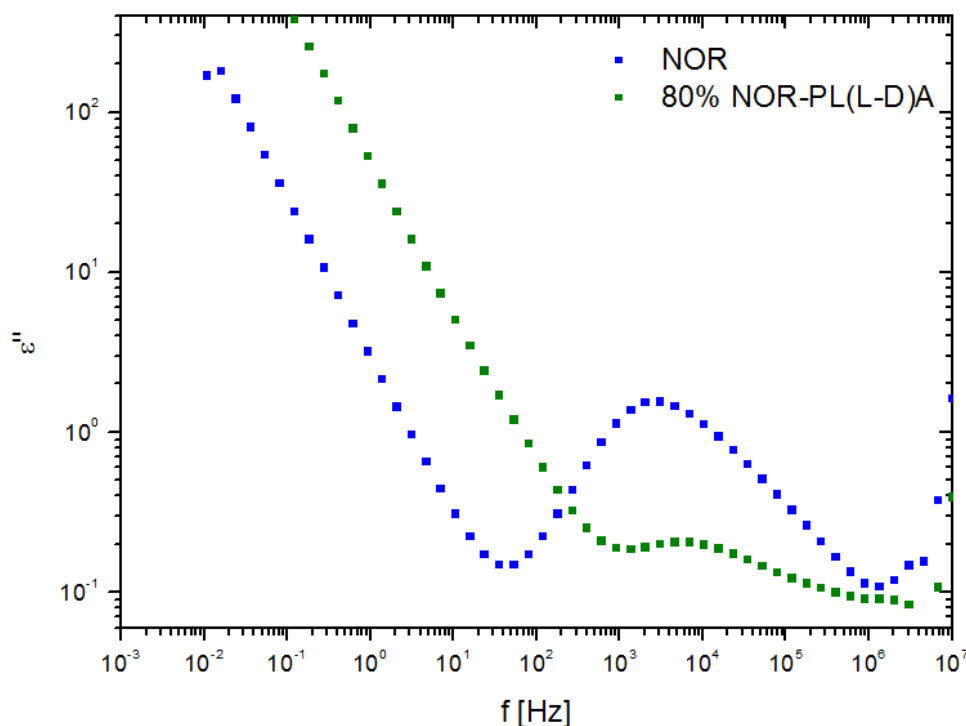


Figura 5.19 Espectres dielèctrics Temp.388K (115°C)

Finalment, s'ha tornat a realitzar la comparació amb només dos mostres a altes temperatures (115°C). Els resultats són similars els que s'han comentat anteriorment, el pic de Nordiazepam pur es troba a freqüències més baixes.

- **Ajust**

Com s'ha comentat al apartat 4.1.7, s'importen totes les dades experimentals obtingudes en el programa *Grafity*, per poder realitzar el seu ajust.

En aquest treball s'han ajustat els espectres dielèctrics mitjançant la funció HN i la conductivitat. El temps característic de relaxació es sol representar a una gràfica Arrhenius, que ens permet determinar l'energia d'activació efectiva de la dinàmica molecular de les relaxacions existents, i també la temperatura de transició vítria de les mostres. En aquesta gràfica es representa el $\log \tau$ respecte $1000/T$. El temps de relaxació τ és l'invers de la freqüència angular de relaxació, donada per $\omega=2\pi f$.

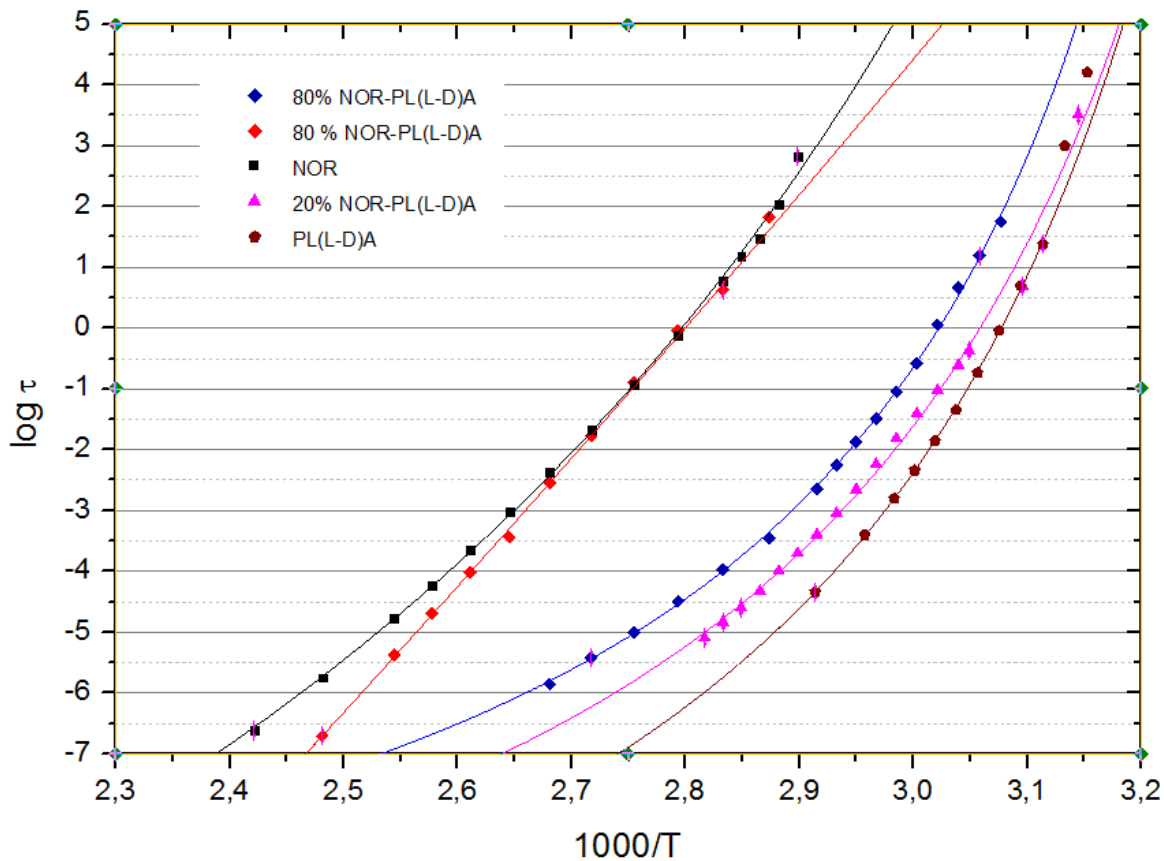


Figura 5.20 Representació Arrhenius del temps de relaxació per les mostres estudiades concentracions utilitzades

En la Figura 5.20, els punts corresponen a cada un dels valors experimentals del fit, i les línies contínues corresponen a l'ajust dels punts a la funció VFT(Equació 4.23). Tal com s'ha comentant anteriorment(veure 4.1.4), la T_g es defineix com la temperatura en la que el temps característic de la relaxació α arriba a un valor de 100 segons, o sigui el valor del logaritme en base 10 del temps característic és de 2.

En la Taula 5.3, es mostren els valors dels paràmetres $\log \tau_\infty$, D , T_0 (veure Equació 4.23) per cada concentració, i el valor de T_g que correspon a cada mostra. El paràmetre més interessant és el valor de T_g ; a mesura que augmenta el percentatge de fàrmac la temperatura de transició vítria(en el cas de la mostra 80%NOR-PL(L,D)A, la T_g menor) augmenta considerablement, tal com s'ha vist també en els apartats anteriors(veure 5.2.3).

Taula 5.3 Paràmetres de la funció d'ajust Vögel-Fulcher-Tammann (VFT) de la gràfica d'Arrhenius i la T_g

	NOR	80% NOR- PL(L,D)A (α NOR)	80% NOR- PL(L,D)A (α PL(L,D)A)	20%NOR- PL(L,D)A	PL(L,D)A
$\log \tau_\infty$	-19,5	-48,4	-11,6	-13,2	-14,9
D	19,6	438,2	3,9	4,9	5,0
$T_0(^{\circ}\text{C})$	-24,7	-200,8	15,3	8,1	9,2
$T_g(^{\circ}\text{C})$	76,6	73,6	51,7	48,1	46,7

Com s'observa en el cas de la mostra de 80%NOR-PL(L-D)A, els paràmetres es diferencien molt dels altres, això és degut a que la funció de VFT no seria la més adequada per poder estimar els paràmetres, s'observa que té un comportament lineal per tant, seria més convenient utilitzar la funció d'ajust Arrhenius.

Per tal de determinar la fragilitat m de les diferents mostres, i poder-les classificar en amorfs forts o fràgils, s'ha realitzat la gràfica d'Angell, en la que es representa $\log \tau$ respecte T_g/T .

A la Figura 5.21 es mostra aquesta representació de les dades experimentals i de l'ajust de la funció VFT, que només comporta una redefinició de l'escala horitzontal de la gràfica Arrhenius de cada mostra.

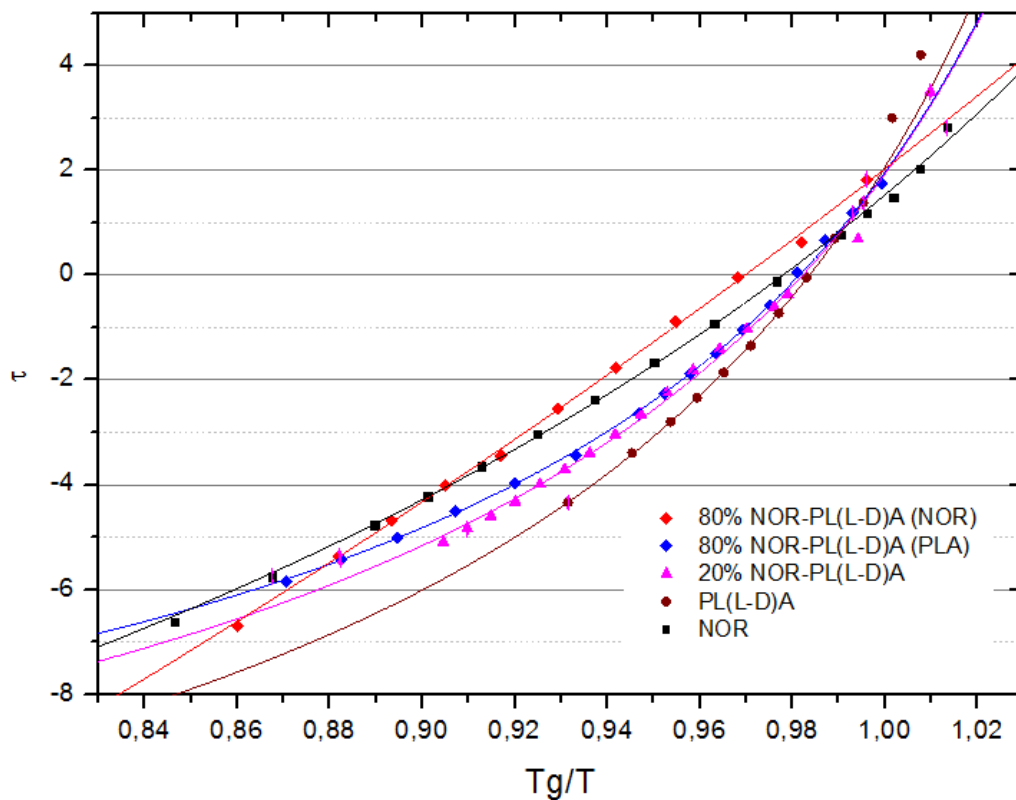


Figura 5.21 Gràfica d'Angell. Representació de $\log \tau$ respecte T_g/T de les mostres a estudiar

Per acabar, es calcula la fragilitat m de cada compost, que correspon al pendent de la corba $\log \tau$ respecte T_g/T calculat a la temperatura $T=T_g$. El valor de la fragilitat obtingut en cada mostra, es visualitza en la Taula 5.4.

Taula 5.4 Fragilitat de les mostres

MOSTRES	m
NOR	86
80% NOR-PL(L,D)A (NOR)	67
80% NOR-PL(L,D)A (PL(L,D)A)	89
20% NOR-PL(L,D)A	126
PL(L,D)A	194

El límit superior del valor m dels vidres forts és 16 (comportament Arrhenius). Els valors més elevats corresponen a un vidre fràgil. Analitzant els valors de m obtingut es pot determinar que totes les mostres tenen valors diferents entre si (depenent de la concentració) i s'allunyen del comportament d'Arrhenius, per tant, són amorfs fràgils. La elevada fragilitat indica que com més a prop de la temperatura de transició vítria, més cooperativa és torna la dinàmica de relaxació.

5.4. Estudi del estat amorf de les mostres

S'ha realitzat un estudi amb difracció de rajos X de les mostres 20%NOR-PL(L,D)A, 60%NOR-PL(L,D)A i 80%NOR-PL(L,D)A. El anàlisis de les estructures cristal·lines dels rajos X es basa en els angles de difracció dels rajos incidents, els canvis en el patró de difracció de la mostra indiquen la estructura cristal·lina de la mostra, en cas que ho sigui. Degut a que quan el compost es troba en un estat cristal·lí, els àtoms i les molècules estan ordenats, per tant, els rajos dispersos entre ells tenen una relacions de fase definides entre ells. Les molècules, en la majoria de direccions, produeixen una interferència destructiva, però quan es produeix una interferència constructiva, es formen els rajos difractats. En conseqüència, el diagrama de rajos X mostra varis pics definits a determinant angles en les parts cristal·lines de la mostra

A la Figura 5.22, es presenten els resultats obtinguts.

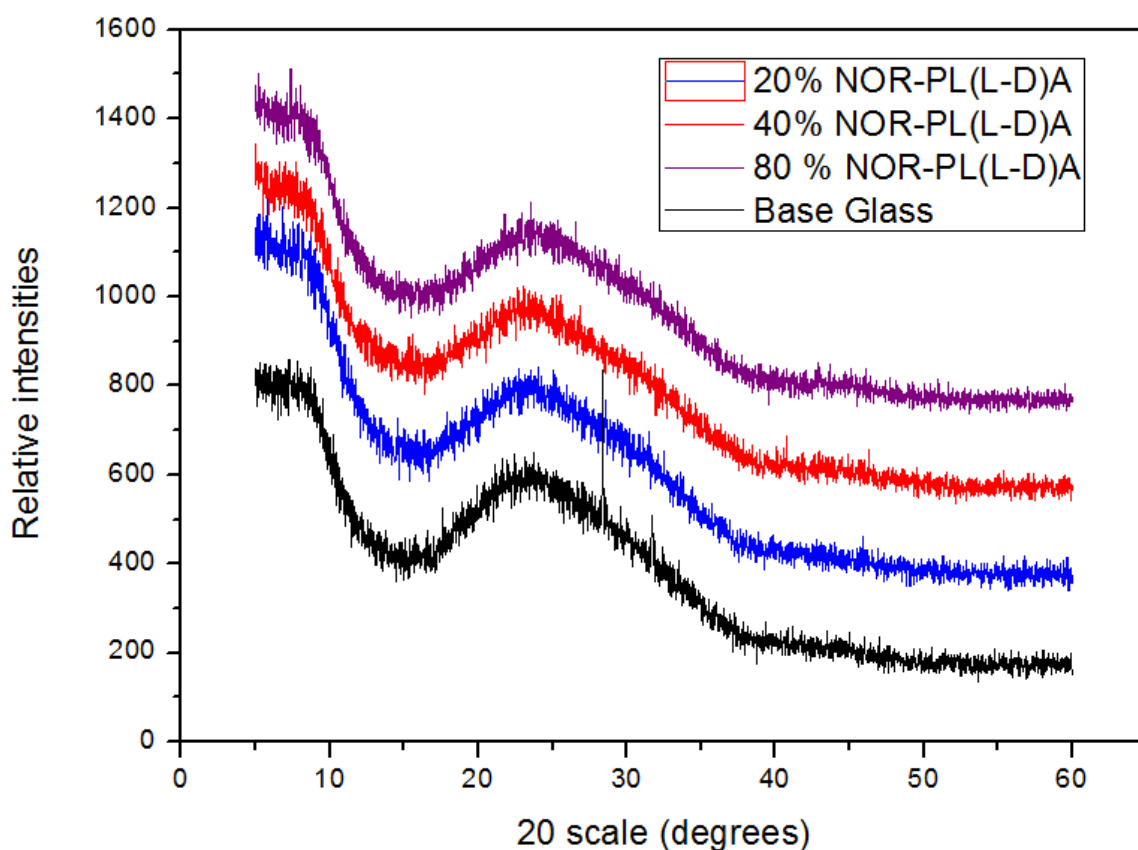


Figura 5.22 Difractograma obtingut per les dispersions de les mostres

Com es pot comprovar, no existeix cap pic de difracció en cap de les mostres, per tant, podem concloure que aquestes són amorfes.

5.5. Morfologia: SEM

El microscopi electrònic de rastreig (SEM) és una tècnica de microscòpia electrònica capaç de produir imatges de alta resolució de la superfície de una mostra utilitzant la interacció electró-matèria. S'ha realitzat la tècnica en les mostres del 20&NOR-PL(L-D)A i 80%NOR-PL(L-D)A, el resultat es mostra en la Figura 5.23 i Figura 5.24.

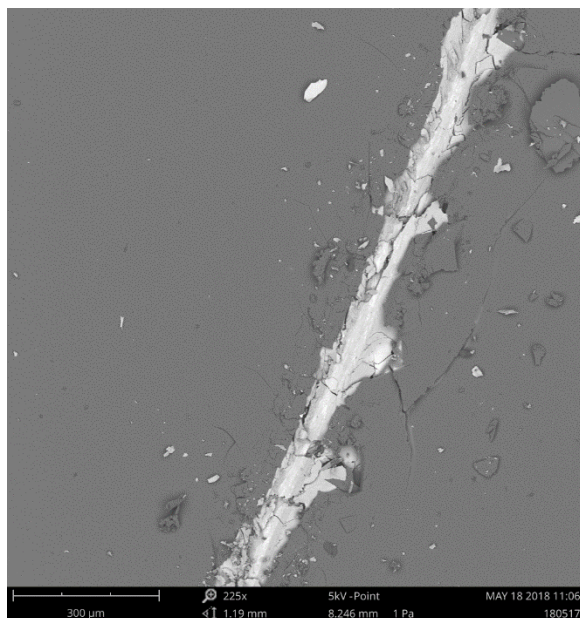


Figura 5.23 SEM 20%NOR-PL(L-D)A a 300 μm

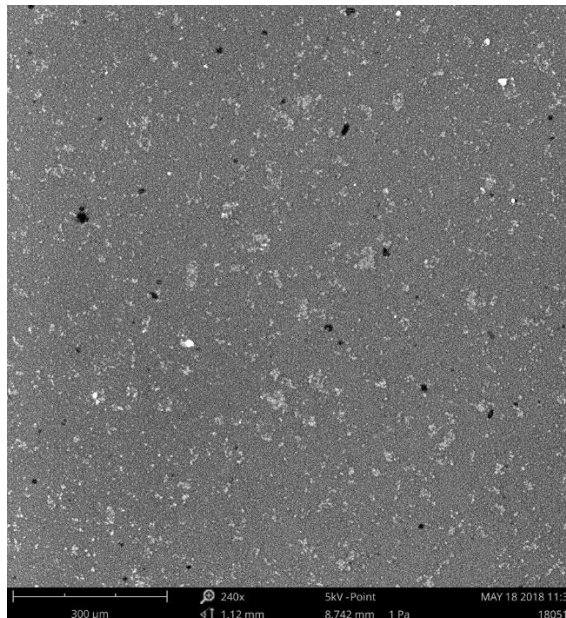


Figura 5.24 SEM 80%NOR-PL(L-D)A a 300 μm

Es visualitza una clara diferència de la morfologia de la mostra, en el cas del 20%NOR es veu una morfologia totalment homogènia, una dispersió del polímer en el compost actiu. En canvi, a la mostra del 80%NOR es veu clarament una dispersió de fases amb dominis del compost farmacèutic amorf, és una mostra binària amb separació de fase.

5.6. Discussió dels resultats

A la Taula 5.5 es resumeixen els resultats pel que fa la temperatura de transició vítria de les mostres binaries. Existeix una clara diferència entre la temperatura de transició vítria obtinguda a partir del DSC i les obtingudes a través de la espectroscòpia dielèctrica.

Taula 5.5 Comparació entre els valors de DSC i dielèctric

	DSC (°C)	DIELÈCTRIC (°C)
PL(L,D)A	46,7	46,7
20%NOR-PL(L,D)A	50,4	48,1
60%NOR-PL(L-D)A (PL(L,D)A)	51,4	-
60%NOR-PL(L-D)A NOR	70,1	-
80% NOR-PL(L,D)A (PL(L,D)A)	54,6	51,7
80% NOR-PL(L,D)A (NOR)	70,5	73,6
NOR	72,7	76,6

Aquesta diferència pot ser deguda a diversos factors:

- La velocitat de variació de temperatura del DSC és de 10°C/min, mentre que en el dielèctric les mesures es fan cada 5 o 2 °C/min, això fa que la temperatura de la mostra canvi d'una manera més lenta e implica una variació de la temperatura de transició vítria. La transició vítria no es produeix en una temperatura definida concreta, si no, en una rang de temperatura depèn de la velocitat de escalfament i refredament.
- També pot ser que quedi una quantitat petita de dissolvent en algunes mostres, sobretot en el cas de les mostres per a la espectroscòpia dielèctrica tenint en compte les mostres s'escalfaven només fins a 160°C, mentre que en el cas del DSC fins 250°C, així que no es pot descartar que no quedes una petita quantitat de dissolvent, fet que podria explicar la temperatura de transició més baixa en els resultats dielèctrics (degut a un efecte plastificant del dissolvent).

En el cas de la mostra del 60%NOR-PL(L-D)A no s'ha pogut realitzar la mesura correctament en el aparell de BDS ja que la conductivitat que donava al fer-ho és massa alta.

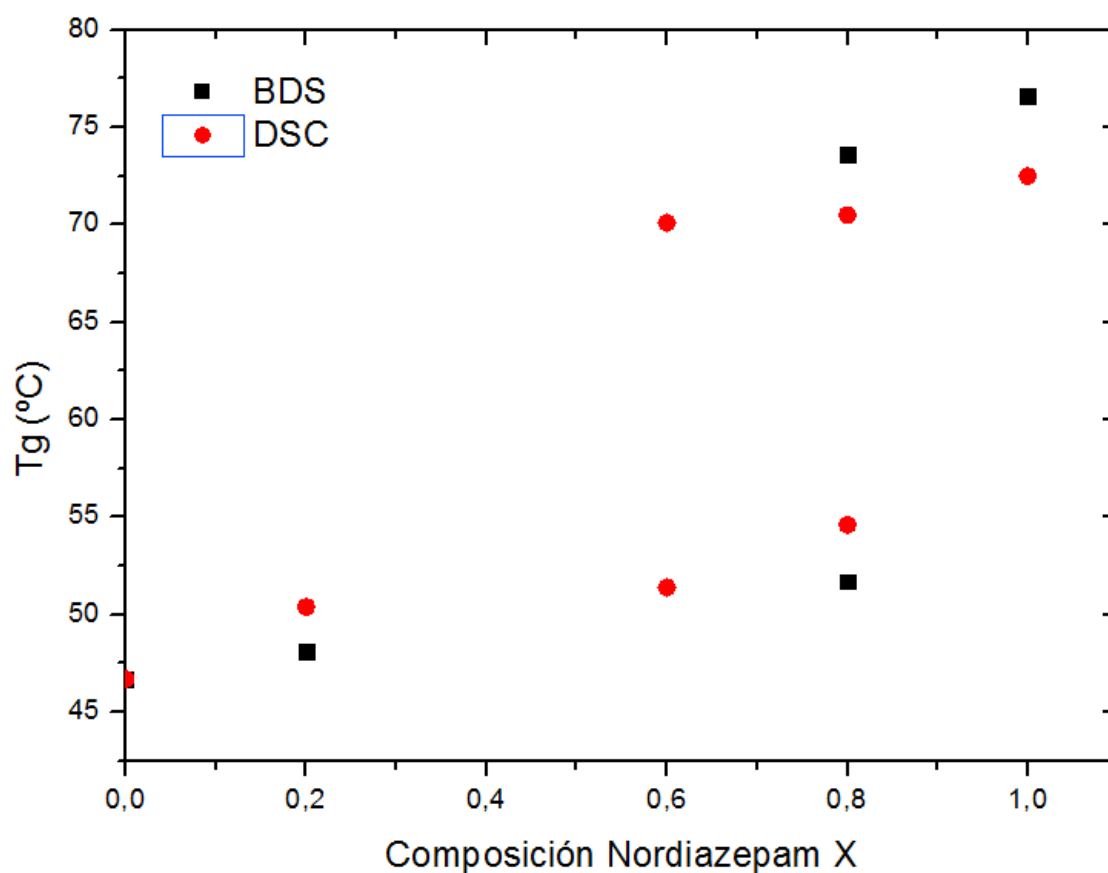


Figura 5.25 Composició de Nordiazepam vs Tg en les diferents tècniques

En la Figura 5.25 es mostra la temperatura de transició vítria obtinguda per cada mostra amb les dues tècniques utilitzades. Existeix un efecte antiplastificant del Nordiazepam encara que aquest fàrmac sigui una molècula petita, la seva presència augmenta la T_g del polímer. També hi ha un efecte del polímer en el fàrmac, ja que en el cas del 80%NOR s'observa que el valor obtingut de la T_g és menor a la del fàrmac pur.

Els valors de T_g del PL(L-D)A del DSC són majors que els de BDS, com s'ha comentat anteriorment, això pot ser degut a que en el cas del DSC la mostra s'ha escalfat fins a 250°C. Al fet de escalfar-la fins la temperatura de fusió del fàrmac pot produir una millor dissolució del fàrmac en les cadenes polimèriques, per tant, crear una major efecte antiplastificant.

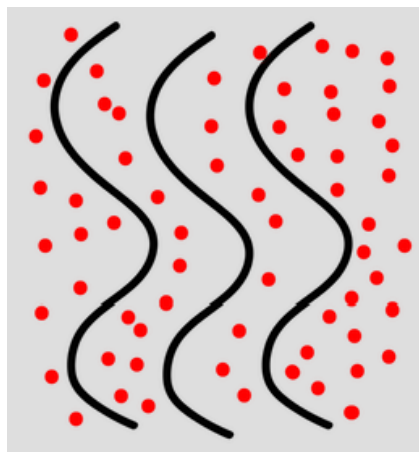


Figura 5.26 Representació de estructura microscòpica de la mostra 20%NOR-PL(L-D)A

En la Figura 5.26, es mostra un esquema de la mostra 20%NOR-PL(L-D)A. Hi ha una dispersió homogènia de les molècules de fàrmac(vermell) entre les macromolècules de polímer(negre), que fa que hi hagi una única T_g . En canvia la mostra 80%NOR-PL(L-D)A (Figura 5.27), hi ha una separació de fases, hi ha dominis de Nordiazepam amb poques cadenes de polímer (zona central del esquema), i altres on domina el polímer (per exemple a la part esquerra).

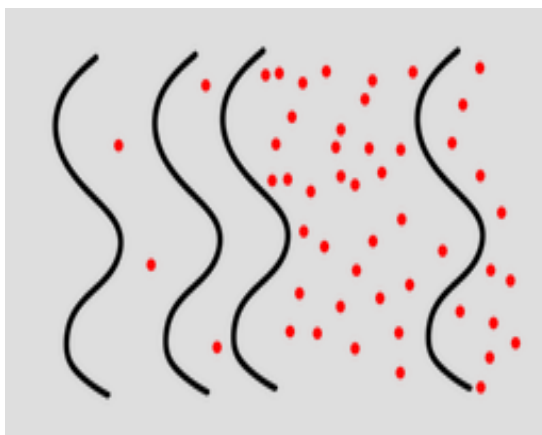


Figura 5.27 Representació de la estructura microscòpica de la mostra 80%NOR-PL(L-D)A

6. Anàlisi de l'impacte ambiental

L'Avaluació d'Impacte Ambiental (EIA) és un procés tècnic i administratiu que s'aplica als projectes amb repercussions ambientals. Permet identificar i valorar, abans de l'aprovació d'un projecte, l'impacte ambiental que es derivaria.

L'avaluació d'impacte ambiental de projectes constitueix l'instrument més adequat per preservar els recursos naturals i defensar el medi ambient. Aquesta tècnica introdueix la variable medi ambient i s'ha manifestat com la forma més eficaç per evitar agressions contra la natura. Proporciona més fiabilitat i confiança amb vista a les decisions que s'hagin d'adoptar, ja que permet escollir, entre les diferents alternatives possibles, la que salvaguardi millor els interessos generals des d'una perspectiva global i integrada i tenint en compte tot els efectes derivats de l'activitat. (14)

- **Residus**

Al realitzar aquest experiment el principal impacte que ens pot trobar és la generació de residus. Per tant, l'estudi de l'impacte ambiental es centrarà en la gestió dels residus. Els residus que es generen a partir de la tècnica de DSC, TGA i espectroscòpia dielèctrica, són enviats a un gestor de residus i seran cremats. S'han utilitzat les reaccions de combustió per tal de poder calcular el diòxid de carboni produït. Gràcies als paràmetres com les masses moleculars dels productes i el CO_2 , la densitat de la acetona entre altres s'ha pogut dur a terme el càlculs.

A continuació, Taula 6.1 es mostra els Kg de CO_2 produïts en la realització del projecte.

$$3,25g \text{ PLA} \cdot \frac{1 \text{ mol PLA}}{78 \text{ g PLA}} \cdot \frac{3 \text{ mols } CO_2}{1 \text{ mol PLA}} \cdot 44g \frac{CO_2}{1 \text{ mol } CO_2} \cdot \frac{1Kg}{1000g} = 0,0238 \text{ kg } CO_2$$

$$0,75g \text{ PLA} \cdot \frac{1 \text{ mol PLA}}{78 \text{ g PLA}} \cdot \frac{3 \text{ mols } CO_2}{1 \text{ mol PLA}} \cdot 44g \frac{CO_2}{1 \text{ mol } CO_2} \cdot \frac{1Kg}{1000g} = 0,0013 \text{ kg } CO_2$$

$$4 \text{ g NOR} \cdot \frac{1 \text{ mol NOR}}{270,71 \text{ g NOR}} \cdot \frac{15 \text{ mols } CO_2}{1 \text{ mol NOR}} \cdot 44g \frac{CO_2}{1 \text{ mol } CO_2} \cdot \frac{1Kg}{1000g} = 0,0096 \text{ kg } CO_2$$

Taula 6.1 Kg CO_2 generat en la combustió de les mostres

MOSTRES	MASSA (g)	KG DE CO_2 GENERATS
PLA	3,25 g	0,0238
PLA SINTETITZAT	0,75 g	0,0013
NORDIAZEPAM	4 g	0,0096
TOTAL		0,0347 Kg CO_2



A part dels residus, s'han transformat els serveis utilitzats, com l'aigua i l'electricitat, a equivalent de CO₂, per saber quin impacte ambiental generen. S'ha buscat un factor d'emissió, que correspon als Kg de CO₂ equivalents/unitat.

Taula 6.2 Kg de CO₂ generats en la combustió dels productes utilitzats

PRODUCTE	CONSUM(L)	MASSA(g)	KG DE CO ₂ GENERATS
ACETONA	5 L	3950 g	8,98 Kg CO ₂
TOTAL			8,98 Kg CO₂

Taula 6.3 Kg de CO₂ equivalents del servei d'aigua

PRODUCTE	CONSUM TRIMESTRAL	FACTOR D'EMISSIÓ (Kg CO ₂ eq./ud)	Kg DE CO ₂ eq.
AIGUA	6 m ³	0,788	4,728 Kg CO ₂
TOTAL			4,728 Kg CO₂

Taula 6.4 Kg de CO₂ equivalents del servei d'electricitat

PRODUCTE	CONSUM TRIMESTRAL	FACTOR D'EMISSIÓ (Kg CO ₂ eq./ud)	Kg DE CO ₂ eq.
ELECTRICITAT	500 kWh	0,29	145 Kg CO ₂
TOTAL			145 Kg CO₂

El total de CO₂ produït és de **158,74 Kg de CO₂**.

- **Manipulació**

Per el que fa el *Nordiazepam*, al ser un medicament que prové de les benzodiazepines, per tant, s'ha de tenir més cura a l'hora de la seva manipulació. Quan es manipula aquest compost actiu s'ha de fer ús de guants i màscara, ja que si se inhala, si se ingereix o té contacte amb el ulls és tòxic.

En el cas de la acetona, el producte utilitzat per netejar els instruments, és un compost inflamable que

pot formar peròxids explosius en contacte amb oxidants forts, per això cal vigilar a l'hora de manipular-la.

En el cas del cloroform també suposa un risc en cas de inhalació o si se ingereix, per això, també s'ha de manipular amb la protecció adequada. Depenent del temps de exposició, de la seva concentració pot causa dolors de cap, somnolència, marejos, nàusees, pèrdua de consciència etc.

Per el que fa el dissolvent dimetilformamida hi ha risc per inhalació per això s'ha de manipular sota una campana extractora.

En Annex es pot trobar les fitxes de seguretat dels productes utilitzats en aquest treball.

En cas de les substàncies utilitzades en els aparells de anàlisis, el nitrogen i el heli, també s'ha de tenir especial precaució amb les bombones utilitzades en els aparells, ja que contenen gasos comprimits, el que provoca un risc si no es manipules les bombones de manera adequada. Per una banda el nitrogen líquid utilitzat en la espectroscòpia dielèctrica pot portar risc de abrasió per congelació i insuficiència respiratòria, però això sempre s'ha de tenir una bona ventilació quan s'utilitza. El heli, només suposa un risc humà si hi ha concentracions molt gran, ja que pot produir asfixia.

7. Conclusions

Una vegada que s'ha dut a terme el anàlisi de tots els resultats, gràcies a les tècniques DSC, BDS, SEM i rajos X, s'obtenen les següents conclusions.

- S'han obtingut mostres homogènies fins un percentatge entre el 40-60%, per percentatge més elevats de fàrmac les mostres són heterogènies.
- S'ha obtingut la temperatura de transició vítria en totes les mostres en alguns casos per dos tècniques. Degut a la heterogeneïtat de les mostres amb un elevat percentatge del compost farmacèutic és visualitzen dos T_g , una que correspon el polímer i l'altre al compost farmacèutic.
- Hi ha un efecte antiplastificant del Nordiazepam en el polímer (PL-(L-D)A), a mesura que augmenta el percentatge de Nordiazepam el efecte antiplastificant augmenta en el polímer, la T_g del P(L-D)A augmenta.
- Les dispersions obtingudes, sòlides-amorfes, la seva morfologia és estable en el temps.
- S'observa dos tipus de relaxació primàries en el cas del 80%NOR-(PL-D)A, en canvi només una en el cas de 20%NOR-PL(L-D)A.
- La fragilitat augmenta a mesura que hi ha més quantitat de polímer en la mostra
- S'han obtingut mostres on el fàrmac és amorf i estable, en particular s'observa que ho és a alta temperatura

8. Pressupost

En aquest apartat es farà desglossament del pressupost d'aquest treball en les diverses partides:

- Cost de material
- Cost mostres
- Cost de producte
- Cost de subcontractació
- Cost de servei general
- Cost recursos humans

8.1. Cost Material

Tenint en compte els equips utilitzats durant el treball el cost dels materials és el següent, l'amortització s'ha fixat a 5 anys:

Taula 8.1 Cost Material

MATERIAL	UNITAT	PREU(€/UD)	AMORTITZACIÓ (ANYS)	COST (€)
DSC	1	19.700,00 €/ud	10	1.970,00 €
TGA	1	18.500,00 €/ud	10	1.850,00 €
DIELÈCTRIC	1	180.000,00 €/ud	10	18.000,00 €
MANTA ELÈCTRICA	1	150 €/ud	5	30 €
ORDINADOR	1	8000 €/ud	5	160 €
PREMSA SEGELLADORA	1	900,00 €/ud	5	180 €
MICROBALANÇA	1	1.600,00 €/ud	5	320 €
CONDENSADOR 12MM	2	6,53 €/ud	-	13,06 €

PAN	20	1,30 €/ud	-	26 €
LID	20	1,30 €/ud	-	26 €
GUANTS	100	0,16 €/ud	-	16 €
ESPÀTULA	1	4,07 €/ud	-	4,07 €
PINCES	1	9,49 €/ud	-	9,49 €
TUBS	10	1,25 €/ud	-	12,5 €
TOTAL				22.617,12 €

8.2. Cost de les mostres

Les mostres es van fer a partir de de Nordiazepam i PLA sintetitzat e industrial, els dissolvent utilitzats van ser utilitzats per preparar les mostres van ser el Cloroform i el Dimetilformamida. A continuació, es mostra en la Taula 8.2, el cost de les mostres.

Taula 8.2 Cost de les mostres

MOSTRES	QUANITAT	PREU	COST (€)
NORDIAZEPAM	50 g	1,5 €/g	75 €
PLA	50 g	0,67 €/g	33,50 €
PLA SINTETITZAT	50 g	2,76€/g	138,00 €
CLOROFORM	1 L	25,96€/L	25,96€
DIMETILFORMAMIDA	1 L	10,55€/L	10,55€
TOTAL			283,01 €

8.3. Cost Productes utilitzats

S'ha utilitzat acetona per netejar els residus de la mostra dels condensadors, espàtula, pinces, etc. El nitrogen líquid s'ha utilitzat com a líquid refrigerant per les mostres en l'anàlisi de DSC, TGA i de l'espectroscòpia dielèctrica. L'heli s'ha utilitzat també per l'anàlisi del TGA i DSC. El cost del productes es visualitza en la Taula 8.3

Taula 8.3 Cost dels productes utilitzats

PRODUCTES	UNITAT	QUANITAT PER UNITAT	PREU(€/UD)	COST (€)
ACETONA	1	5 L	22,40 €/ud	22,40 €
HELI	1	20 L	45,00 €/ud	45,00 €
NITROGEN	5	20 L	75,00 €/ud	375,00 €
TOTAL				442,40 €

8.4. Cost subcontractació

Per poder dur a terme aquest treball s'ha subcontractat uns serveis a una altre empresa per poder realitzar el perfil de dissolució i infracció dels rajos X. A continuació, es mostra el preu de la subcontractació Taula 8.4:

Taula 8.4 Cost subcontractació

SERVEI	TEMPS(h)	PREU(€/h)	COST (€)
SEM	1h	22,40 €/h	22,40 €
INFRACCIÓ DELS RAJOS X	1 h	45,00 €/h	45,00 €
TOTAL			67,40 €

8.5. Cost dels serveis generals utilitzats

Altres serveis que s'han utilitzat per dur a terme el treball ha sigut l'aigua utilitzada en tot el procés (servei de neteja) i la electricitat que ens ha permès posar els aparells en funcionament. A continuació, Taula 8.5es descriu el cost :

Taula 8.5 Cost dels serveis generals utilitzats

SERVEIS GENERALS	UNITATS	PREU(€/h)	COST (€)
AIGUA	6 m ³	4,46 €/m ³	26,76 €
ELECTRICITAT	500 kWh	0,30 €/kWh	150,00 €
TOTAL			176,76 €

8.6. Cost de recursos humans

A continuació, a la es mostren quantes hores s'han necessitat per dur terme el treball:

Taula 8.6 Cost de recursos humans

RECURSOS HUMANOS	HORES/PERSONA	PREU(€/h)	COST (€)
BUSCAR INFORMACIÓ	40 h	25,00 €/h	1.000,00 €
TRACTAMENT INFORMACIÓ	40 h	25,00 €/h	1.000,00 €
LABORATORI	350 h	25,00 €/h	8.750,00 €
TRACTAMENT DE LES DADES	110 h	25,00 €/h	2.750 €
MEMÒRIA	200 h	25,00 €/h	5.000 €
TOTAL			18.500,00 €

8.7. Despeses totals

Finalment el quadra resum de les despeses es pot visualitzar en la Taula 8.7 :

Taula 8.7 Resum despeses

DESPESES TOTAL	COST (€)
MATERIAL	22.617,22 €
MOSTRES	283,01 €
PRODUCTES	442,40 €
SUBCONTRACTACIÓ	67,40 €
SERVEIS GENERALS	176,76 €
COST RECURSOS HUMANS	18.500,00 €
TOTAL DESPESES	42.086,79 €

A continuació, Taula 8.8 es representa la taula dels costos totals del treball afegint un 15% de costos d'imprevistos i també s'ha afegit un 21% corresponent al IVA.

Taula 8.8 Cost total del projecte

TOTAL PROJECTE	COST (€)
TOTAL DESPESES	42.086,79 €.
IMPREVISTOS (12%)	5.050,41 €
IVA (21%)	8.838,23 €
TOTAL DESPESES	55.975,43 €

Bibliografia

1. Ediger, M.D., Angell, C.A. i Nagel, S.R. Supercooled liquids and glasses. A: *Journal of Physical Chemistry*. 1996, Vol. 100, núm. 31, p. 13200-13212. ISSN 00223654. DOI 10.1021/jp953538d.
2. Romanini, M. *Relaxation Dynamics in disorder*.
3. Nordiazepam. A: [en línia]. [Consulta: 6 abril 2018]. Disponible a: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2997#section=Top>.
4. Alonso, L.G. Estudio experimental de la transición vítrea y de la dinámica macromolecular en dispersiones sólidas amorfas del antibiótico cloranfenicol en ácido poliláctico. A: . 2018,
5. Tan, D., Loots, L. i Frišić, T. Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs). A: *Chem. Commun.* [en línia]. 2016, Vol. 52, núm. 50, p. 7760-7781. ISSN 1359-7345. DOI 10.1039/C6CC02015A. Disponible a: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6CC02015A>.
6. Huth, H. et al. Comparing calorimetric and dielectric polarization modes in viscous 2-ethyl-1-hexanol. A: *Journal of Chemical Physics*. 2007, Vol. 126, núm. 10. ISSN 00219606. DOI 10.1063/1.2539105.
7. Lorente, M. DINÀMICA I ESTABILITZACIÓ DEL COMPOST FARMACÈUTIC AMORF BICLOTYMOL MITJANÇANT L'EXCIPIENT POLIMÈRIC PVP. A: . 2017,
8. Nieto, L. Fundamentos teóricos. Leyes de Maxwell. Parámetros electromagnéticos. A: [en línia]. [Consulta: 29 març 2018]. Disponible a: <http://carreteras-laser-escaner.blogspot.com.es/2004/01/gpr-geo-radar-fundamentos-teoricos.html>.
9. Bordewijk, C.J.F.B. and P. *Theory of electric polarization*. 1978.
10. Kremer, F. i Schönhals, A. *Broadband Dielectric Spectroscopy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003. ISBN 978-3-642-62809-2.
11. Donth, E.-J. *The Glass Transition*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2001. ISBN 978-3-642-07519-3.
12. Missipi, U. de. DSC. A: [en línia]. [Consulta: 13 març 2018]. Disponible a: <http://pslc.ws/spanish/dsc.htm>.
13. Freire, E. *Differential Scanning Calorimetry*.
14. Catalunya, G. de. AIA. A: [en línia]. [Consulta: 22 maig 2018]. Disponible a: http://mediambient.gencat.cat/ca/05_ambits_dactuacio/avaluacio_ambiental/avaluacio_dimpacte_ambiental_de_projectes/.



Annex

Fitxes de seguretat

A continuació, es mostren les fitxes de seguretat que s'ha utilitzat en aquest treball:

- Nordiazepam
- Cloroform
- Acetona
- Nitrogen
- Dimetilformamida

according to Regulation (EC) No. 1907/2006 as amended by (EC) No. 1272/2008

Section 1. Identification of the Substance/Mixture and of the Company/Undertaking

- 1.1 Product Code:** ISO60174
- Product Name:** Nordiazepam CRM
- Synonyms:** 7-chloro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one; Desmethyldiazepam; NSC 46078;
- 1.2 Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against:**
- Relevant identified uses:** For research use only, not for human or veterinary use.
- 1.3 Details of the Supplier of the Safety Data Sheet:**
- Company Name:** Cayman Chemical Company
- 1180 E. Ellsworth Rd.
- Ann Arbor, MI 48108
- Web site address:** www.caymanchem.com
- Information:** Cayman Chemical Company +1 (734)971-3335
- 1.4 Emergency telephone number:**
- Emergency Contact:** CHEMTREC Within USA and Canada: +1 (800)424-9300 CHEMTREC Outside
USA and Canada: +1 (703)527-3887

Section 2. Hazards Identification

2.1 Classification of the Substance or Mixture:

2.1.1 Classification according to Regulation (EC) No 1272/2008 [CLP]:

Flammable Liquids, Category 2

Acute Toxicity: Inhalation, Category 3

Acute Toxicity: Oral, Category 3

Acute Toxicity: Skin, Category 3

Specific Target Organ Toxicity (single exposure), Category 1

2.2 Label Elements:

2.2.1 Labeling according to Regulation (EC) No 1272/2008 [CLP]:



GHS Signal Word: **Danger**

GHS Hazard Phrases:

H225: Highly flammable liquid and vapor.

H301: Toxic if swallowed.

H311: Toxic in contact with skin.

H331: Toxic if inhaled.

H370: Causes damage to organs {eyes}.

GHS Precaution Phrases:

P210: Keep away from {heat/sparks/open flames/hot surfaces}. - No smoking.

P260: Do not breathe {dust/fume/gas/mist/vapors/spray}.

P264: Wash {hands} thoroughly after handling.

P280: Wear {protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection}.


GHS Response Phrases:

P301+310: IF SWALLOWED: Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician.







P302+352: IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water.

Multi-region format

Fichas Internacionales de Seguridad Química

CLOROFORMO			ICSC: 0027
			Abril 2000
CAS:	67-66-3	Triclorometano	
RTECS:	FS9100000	Tricloruro de metilo	
NU:	1888	Tricloruro de formilo	
CE Índice Anexo I:	602-006-00-4	CHCl ₃	
CE / EINECS:	200-663-8	Masa molecular: 119.4	
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. Véanse Notas. En caso de incendio se desprenden humos (o gases) tóxicos e irritantes.		En caso de incendio en el entorno: usar agente de extinción adecuado.
EXPLOSIÓN			En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN		¡HIGIENE Estricta! ¡EVITAR LA EXPOSICIÓN DE ADOLESCENTES Y NIÑOS!	
Inhalación	Tos. Vértigo. Somnolencia. Dolor de cabeza. Náuseas. Pérdida del conocimiento.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Respiración artificial si estuviera indicada. Proporcionar asistencia médica.

Piel	Enrojecimiento. Dolor. Piel seca.	Guantes de protección. Traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar la piel con agua abundante o ducharse. Proporcionar asistencia médica.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Dolor abdominal. Vómitos. (para mayor información, véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. Dar a beber agua abundante. Reposo. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Evacuar la zona de peligro. Consultar a un experto. Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. (Protección personal adicional: traje de protección completa incluyendo equipo autónomo de respiración).		<p>Envase irrompible; colocar el envase frágil dentro de un recipiente irrompible cerrado. No transportar con alimentos y piensos. Clasificación UE</p> <p>Símbolo: Xn</p> <p>R: 22-38-40-48/20/22</p> <p>S: (2-)36/37</p> <p>Clasificación NU</p> <p>Clasificación de Peligros NU: 6.1</p> <p>Grupo de Envasado NU: III</p>	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	

<p>Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-61S1888</p> <p>Código NFPA: H 2; F 0; R 0;</p>	<p>Separado de alimentos y piensos y materiales incompatibles (Véanse Peligros Químicos). Ventilación a ras del suelo.</p>
<p>Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2005</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>IPCS</p> <p>International Programme on Chemical Safety</p> </div> <div style="text-align: center;">  WHO </div> <div style="text-align: center;">  ILO </div> <div style="text-align: center;">  UNEP </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  MINISTERIO DE TRABAJO E INMIGRACIÓN </div> <div style="text-align: center;">  INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO </div> </div>	

Fichas Internacionales de Seguridad Química

ACETONA			ICSC: 0087
			Abril 2009
CAS:	67-64-1	2-Propanona	
RTECS:	AL3150000	Dimetil cetona	
NU:	1090	Metil cetona	
CE Índice Anexo I:	606-001-00-8	C H O / CH -CO-CH	
		3 6 3 3	
CE / EINECS:	200-662-2	Masa molecular: 58.1	
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, espuma resistente al alcohol, agua en grandes cantidades o dióxido de carbono.
EXPLOSIÓN	Las mezclas vapor/aire son explosivas. El calentamiento intenso puede producir aumento de la presión con riesgo de estallido.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión. NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Utilícense herramientas manuales no generadoras de chispas.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN			
Inhalación	Dolor de garganta. Tos. Confusión mental. Dolor de cabeza. Vértigo.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio y reposo. Proporcionar asistencia médica.

	Somnolencia. Pèrdua del conocimiento.		
Piel	Piel seca.	Guantes de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor. Visión borrosa.	Gafas de protección de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad). Proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Náuseas. Vómitos. (Ver Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo. Lavarse las manos antes de comer.	Enjuagar la boca. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
<p>Eliminar toda fuente de ignición. Ventilar. Protección personal: filtro para gases y vapores orgánicos de bajo punto de ebullición adaptado a la concentración de la sustancia en el aire. NO verterlo en el alcantarillado. Recoger el líquido procedente de la fuga en recipientes precintables. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. Eliminarlo a continuación con agua abundante.</p>		<p>Clasificación UE</p> <p>Símbolo: F, Xi</p> <p>R: 11-36-66-67</p> <p>S: (2)-9-16-26</p> <p>Clasificación NU</p> <p>Clasificación de Peligros NU: 3</p> <p>Grupo de Envasado NU: II</p> <p>Clasificación GHS</p> <p>Peligro</p> <p>Líquido y vapores muy inflamables.</p> <p>Provoca irritación ocular.</p>	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	

Código NFPA: H1; F3; R0	A prueba de incendio. Separado de: Ver Peligros Químicos. Almacenar en un área sin acceso a desagües o alcantarillas.
<p>Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2009</p> <div>        </div> <p>International Programme on Chemical Safety</p>	

VÉASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO

Fichas Internacionales de Seguridad Química

ACETONA ICSC: 0087	
DATOS IMPORTANTES	
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO</p> <p>Líquido incoloro de olor característico.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS</p> <p>El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo. Posible ignición en punto distante.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS</p> <p>La sustancia puede formar peróxidos explosivos en contacto con oxidantes fuertes tales como ácido acético, ácido nítrico y peróxido de hidrógeno. Reacciona con cloroformo y bromoformo en medio básico, originando peligro de incendio y explosión. Ataca a los plásticos.</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN</p> <p>La sustancia se puede absorber por inhalación.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN</p> <p>Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire, sin embargo, más rápidamente por pulverización o cuando se dispersa.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN</p> <p>La sustancia irrita los ojos y el tracto respiratorio. La exposición a altas concentraciones puede producir disminución del estado de alerta.</p>

<p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN</p> <p>TLV: 500 ppm como TWA, 750 ppm como STEL.</p> <p>A4 (no clasificable como cancerígeno humano).</p> <p>BEI establecido (ACGIH 2009).</p> <p>LEP UE: 500 ppm, 1210 mg/m³ como TWA (EU 2000).</p> <p>Recomendación del SCOEL disponible.</p>	<p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA</p> <p>El líquido desengrasa la piel. El contacto repetido puede producir piel seca y agrietada.</p>
<p>PROPIEDADES FÍSICAS</p>	
<p>Punto de ebullición: 56°C</p> <p>Punto de fusión: -95°C</p> <p>Densidad relativa (agua = 1): 0.8 Solubilidad en agua: miscible.</p> <p>Presión de vapor, kPa a 20°C: 24</p> <p>Densidad relativa de vapor (aire = 1): 2.0</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.2</p> <p>Punto de inflamación: -18°C c.c.</p> <p>Temperatura de autoignición: 465°C</p> <p>Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 2.2-13</p> <p>Coefficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.24</p> <p>Viscosidad, mm²/s a 40 °C: 0.34</p>
<p>DATOS AMBIENTALES</p>	
<p>NOTAS</p>	
<p>El consumo de bebidas alcohólicas aumenta el efecto nocivo.</p>	
<p>INFORMACIÓN ADICIONAL</p>	

Límites de Exposición Profesional (INSHT 2011):

VLA-ED: 500 ppm;

1210 mg/m³ VLB:

50 mg/l en orina.

Nota I.

NOTA LEGAL

Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.

© IPCS, CE 2009

Fichas Internacionales de Seguridad Química **NITROGENO****(líquido refrigerado)** ICSC: 1199INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO

NITROGENO (líquido refrigerado)

Nitrógeno líquido
(licuado)N₂

Masa molecular: 28.01

Nº CAS 7727-37-9
Nº RTECS QW9700000
Nº ICSC 1199
Nº NU 1977

TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. El calentamiento intenso puede producir aumento de la presión con riesgo de estallido.		En caso de incendio en el entorno: están permitidos todos los agentes extintores.
EXPLOSION			
EXPOSICION			
• INHALACION	Asfixia. Ver notas.	Ventilación.	Aire limpio, reposo, respiración artificial si estuviera indicada y proporcionar asistencia médica.
• PIEL	EN CONTACTO CON LIQUIDO: CONGELACION.	Guantes aislantes del frío.	EN CASO DE CONGELACION: aclarar con agua abundante, NO quitar la ropa y proporcionar asistencia médica.
• OJOS	Dolor, quemaduras profundas graves. Además, ver Piel	Gafas ajustadas de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
• INGESTION			
DERRAMAS Y FUGAS		ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO
Ventilar. NO verter NUNCA chorros de agua sobre el líquido. Traje de protección química, incluyendo equipo autónomo de respiración.		A prueba de incendio, si está en local cerrado. Mantener en lugar bien ventilado.	Botella especial aislada. Clasificación de Peligros NU: 2.2
VEASE AL DORSO INFORMACION IMPORTANTE			
ICSC: 1199		Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión de las Comunidades Europeas © CCE, IPCS, 2005	

Fichas Internacionales de Seguridad Química

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH
Escola d'Enginyeria de Barcelona Est

NITROGENO (líquido refrigerado)

ICSC: 1199


D A T O S I M P O R T A N T E S	ESTADO FISICO; ASPECTO Líquido incoloro, inodoro, extremadamente frío.		VIAS DE EXPOSICION La sustancia se puede absorber por inhalación.		
	PELIGROS FISICOS El gas frío es más pesado que el aire y puede acumularse a nivel del suelo, causando una deficiencia de oxígeno con riesgo de asfixia.		RIESGO DE INHALACION Al producirse pérdidas en zonas confinadas este líquido se evapora muy rápidamente originando una saturación total del aire con grave riesgo de asfixia (véanse Notas).		
	LIMITES DE EXPOSICION TLV: asfixiante simple (ACGIH 2004). MAK no establecido.		EFFECTOS DE EXPOSICION DE CORTA DURACION El líquido puede producir congelación.		
PROPIEDADES FISICAS		Punto de ebullición: -196°C Punto de fusión: -210°C		Densidad del líquido en el punto de ebullición: 0.808 kg/l Solubilidad en agua: escasa	
DATOS AMBIENTALES					
NOTAS					
Altas concentraciones en el aire producen una deficiencia de oxígeno con riesgo de pérdida de conocimiento o muerte. Comprobar el contenido de oxígeno antes de entrar en la zona.					
Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-20S1977 o 20G3A Código NFPA: H 3; F 0; R 0;					
INFORMACION ADICIONAL					
FISQ: 4-157 NITROGENO (líquido)			Los valores LEP pueden consultarse en línea en la siguiente dirección: www.insht.es		
ICSC: 1199			NITROGENO (líquido refrigerado)		
© CCE, IPCS, 2005					
NOTA LEGAL IMPORTANTE:		Ni la CCE ni la IPCS ni sus representantes son responsables del posible uso de esta información. Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales.			

© INSHT

Fichas Internacionales de Seguridad Química

N,N-DIMETILFORMAMIDA			ICSC: 0457	
Octubre 2000				
CAS:	68-12-2	Dimetilformamida		
RTECS:	LQ2100000	DMF		
NU:	2265	DMFA		
CE Índice Anexo I:	616-001-00-X	N-Formildimetilamina		
CE / EINECS:	200-679-5	C H NO / HCON(CH)		
		37	32	
Masa molecular: 73.09				
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS	
INCENDIO	Inflamable. En caso de incendio se desprenden humos (o gases) tóxicos e irritantes.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar. NO poner en contacto con oxidantes.	Polvo, espuma resistente al alcohol, agua pulverizada, dióxido de carbono.	
EXPLOSIÓN	Por encima de 58°C pueden formarse mezclas explosivas vapor/aire.	Por encima de 58°C, sistema cerrado, ventilación.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.	
EXPOSICIÓN		¡EVITAR LA FORMACIÓN DE NIEBLAS DEL PRODUCTO! ¡EVITAR LA EXPOSICIÓN DE		

		MUJERES (EMBARAZADAS)!	
Inhalación	Dolor abdominal. Diarrea. Náuseas. Vómitos. Rubefacción facial.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel	¡PUEDE ABSORBERSE!	Guantes de protección. Traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón. Proporcionar asistencia médica.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Gafas ajustadas de seguridad o protección ocular combinada con protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión		No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Protección personal adicional: traje de protección completo incluyendo equipo autónomo de respiración. Ventilar. Eliminar toda fuente de ignición. Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro.		Clasificación UE Símbolo: T R: 61-20/21-36 S: 53-45 Nota: E Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: III	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	

<p>Ficha de Emergencia de Transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-30S2265 o 30GF1-III</p> <p>Código NFPA: H1; F2; R0;</p>	<p>Separado de oxidantes fuertes, halógenos.</p>
<div style="text-align: center;">  <p>Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2005</p> <p>IPCS</p> <p>International Programme on Chemical Safety</p> </div>	

VÉASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO

Fichas Internacionales de Seguridad Química

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> N,N-DIMETILFORMAMIDA ICSC: 0457 </div>	
DATOS IMPORTANTES	
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO</p> <p>Líquido de incoloro a amarillo, de olor característico.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS</p> <p>La sustancia se descompone al calentarla intensamente o al arder, produciendo humos tóxicos, incluyendo óxidos de nitrógeno. Reacciona violentamente con oxidantes, nitratos e hidrocarburos halogenados. Ataca a algunos plásticos y el caucho.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN</p> <p>La sustancia se puede absorber por inhalación y a través de la piel.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN</p> <p>Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante lentamente una concentración nociva en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN</p>



<p>TLV: 10 ppm como TWA; (piel); A4 (no clasificable como cancerígeno humano); BEI establecido (ACGIH 2004).</p> <p>MAK: 5 ppm, 15 mg/m³; Categoría de limitación de pico: II(4); H</p> <p>(absorción dérmica); Riesgo para el embarazo: grupo B (DFG 2005).</p>	<p>La sustancia irrita los ojos. La sustancia puede afectar al hígado, dando lugar a ictericia. Ver Notas.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA</p> <p>La sustancia puede afectar al hígado, dando lugar a alteraciones funcionales. La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.</p>
PROPIEDADES FÍSICAS	
<p>Punto de ebullición: 153°C</p> <p>Punto de fusión: -61°C</p> <p>Densidad relativa (agua = 1): 0.95</p> <p>Solubilidad en agua: miscible</p> <p>Presión de vapor, Pa a 25°C: sobre 492</p> <p>Densidad relativa de vapor (aire = 1): 2.5</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.00 Punto de inflamación: 58°C c.c.</p> <p>Temperatura de autoignición: 445°C</p> <p>Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 2.2-15.2 a 100°C</p> <p>Coefficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.87</p>
DATOS AMBIENTALES	
NOTAS	
<p>El consumo de bebidas alcohólicas aumenta el efecto nocivo. Los síntomas no se ponen de manifiesto hasta que han pasado unas pocas horas o incluso días. Se han investigado los efectos de esta sustancia sobre el medio ambiente pero no se ha encontrado ninguno.</p> <p>Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en octubre de 2005: ver Límites de exposición, Respuesta de emergencia.</p>	
INFORMACIÓN ADICIONAL	

Límites de exposición profesional (INSHT 2012):

VLA-ED: 5 ppm; 15 mg/m³

VLA -EC: 10 ppm; 30 mg/m³

Notas: agente químico que tienen establecido un valor límite indicativo por la UE. Vía dérmica. Sustancia tóxica para la reproducción humana de categoría 1B.

VLB: 15 mg/L en orina de N-metilformamida; 40 mg/L en orina de N-Acetil-S-(N-metilcarbamoil) cisteína, nota S.

NOTA LEGAL

Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.

© IPCS, CE 2005